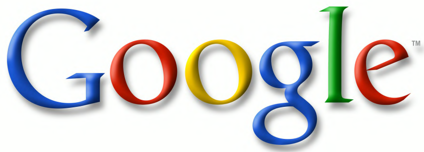
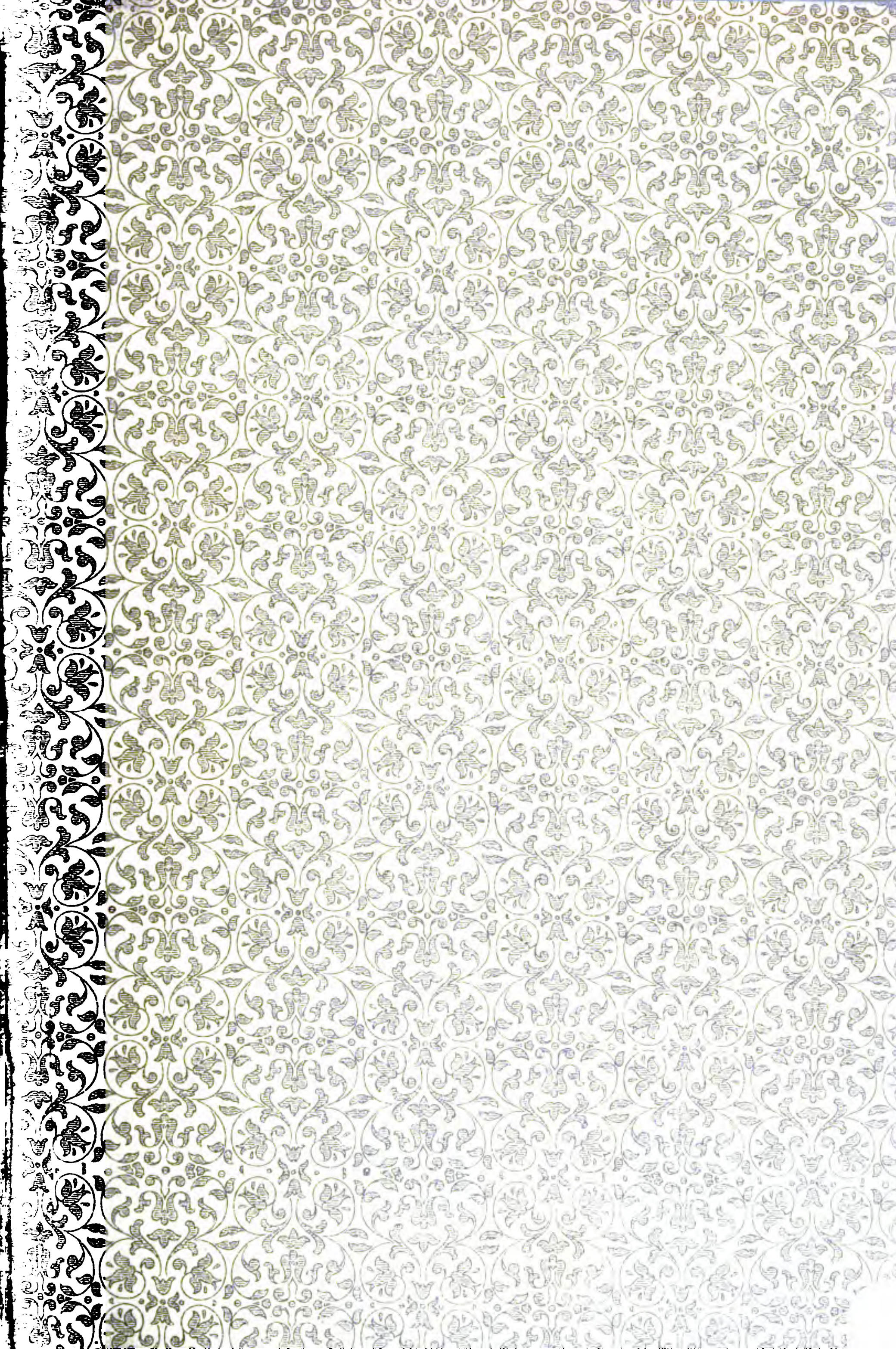



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



# GRUNDRISS



DER

# ARZNEIMITTELLEHRE

VON

DR. OSWALD SCHMIEDEBERG,

ORD. PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE UND DIRECTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTS AN DER UNIVERSITÄT ZU STRASSBURG.

DRITTE UMGEARBEITETE AUFLAGE




LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1895.

# Vorwort zur dritten Auflage.

Der vorliegende Grundriss enthält in gedrängter Kürze den Theil der Arzneimittellehre, über welchen dem Pharmakologen das Urtheil zusteht, und ist dem entsprechend weder ein Receptbuch noch ein Compendium der Therapie. Mit der letzteren hat es nicht der Pharmakologe, sondern der praktische Arzt und Kliniker zu thun. Der Umfang und die moderne Art der Behandlung der praktischen Medicin einerseits und der Pharmakologie andererseits gestatten es gegenwärtig nicht mehr, die Vertretung der beiden Disciplinen in einer Person zu vereinigen, falls die Gefahr des Dilettantismus auf einem oder dem anderen dieser Gebiete vermieden werden soll. Ohne pharmakologische Kenntnisse wird der Arzt bei der Anwendung der Arzneimittel stets wie im Dunkeln umhertappen. Diese Kenntnisse zu vermitteln, gehört zu den Aufgaben des Pharmakologen. Der letztere ist aber nicht in der Lage, dem Arzt Vorschriften über die Behandlung von Krankheiten zu machen; er muss sich vielmehr damit begnügen, bei der Abfassung einer Arzneimittellehre die Wirkungen der in praktischer Richtung wichtigen Agentien namentlich in Bezug auf den Menschen zu schildern, die Folgen, die sich nach der Anwendung solcher Mittel unter verschiedenen Bedingungen für den Gesammtorganismus ergeben, zu charakterisiren und aus den pharmakologischen Thatsachen die allgemeinen Regeln für den Gebrauch der Arzneimittel abzuleiten. Ob dagegen die Wirkungen und Folgen, welche ein Arzneimittel im Organismus hervorbringt, bei der Behandlung einer Krankheit Nutzen zu stiften im Stande sind, das hängt nicht bloss von der Natur der Krankheit, sondern ganz besonders auch von der Beschaffenheit des einzelnen Falles ab. Daher ist diese Seite der Arzneimittellehre lediglich Gegenstand der speciellen Pathologie und Therapie und liegt ausserhalb des Bereiches der Pharmakologie. Die letztere ist ein Wegweiser für die Therapie. Welchen Weg aber diese einschlagen will, hat sie selber zu entscheiden. Diese Grundanschauungen hinsichtlich der Stellung der Pharmakologie zur Therapie haben bei der Bearbeitung des Grund-

risses als Richtschnur gedient, und derselbe will darnach beurtheilt sein. Wer sich darüber zu unterrichten wünscht, welche Arzneimittel gegenwärtig besonders beliebt sind, welche Vorstellungen sich die Praktiker von den Wirkungen derselben und den Erfolgen ihrer Anwendung machen und welche Recepte am häufigsten empfohlen und verschrieben werden, dem steht für diesen Zweck eine grössere Anzahl vom klinischen Standpunkt verfasster Lehrbücher zur Verfügung.

Die erste Auflage war dazu bestimmt, als pharmakologischer Commentar zur zweiten Ausgabe der deutschen Pharmakopöe zu dienen. Die vorliegende dritte Auflage hat in noch höherem Masse als die zweite eine von jeder Pharmakopöe unabhängige Fassung erhalten und sucht in möglichster Kürze alle gegenwärtig auf wissenschaftlicher Basis als Arzneimittel in Frage kommenden Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkungen und ihrer therapeutischen Bedeutung zu berücksichtigen. Doch sind im Anhang zu jeder Gruppe auch die sämtlichen Präparate der dritten Ausgabe des deutschen Arzneibuchs derartig aufgeführt, dass die Bedeutung jedes einzelnen derselben sich aus der Gruppirung von selbst ergiebt.

Eine besondere Berücksichtigung haben die wichtigsten neuen Arzneistoffe erfahren. Doch hat man mit ungewöhnlichen Schwierigkeiten zu kämpfen, wenn es sich darum handelt, ein scharfes, gerundetes Bild von dem Zustand unseres gegenwärtigen pharmakologischen Wissens zu entwerfen. Dies hängt mit der Beschaffenheit des einschlägigen Materials zusammen.

Das Interesse für die Bearbeitung pharmakologischer Fragen hat allmälig einen ungeahnten Aufschwung genommen. Angehende Physiologen, Hygieniker, jüngere Kliniker und praktische Aerzte entnehmen mit Vorliebe die Themata zu ihren experimentellen Erstlingsarbeiten diesem Gebiete. Auch Pharmaceuten, Droguenhändler und Fabrikanten chemischer Producte äussern sich nicht selten in ihren geschäftlichen Circularen über die Wirkungen und die therapeutische Bedeutung der von ihnen hergestellten und in den Handel gebrachten Präparate. Zuweilen ist zwischen dem Inhalt solcher Circulare und gewisser therapeutischer Abhandlungen kaum ein merklicher Unterschied wahrzunehmen.

In Folge dieser zahlreichen Betheiligung ist die Menge der Veröffentlichungen auf diesem Gebiete eine fast unübersehbare geworden. Noch schwieriger indessen als die Bewältigung dieses Mate-

rials nach seinem Umfange ist die Sichtung desselben und die Sonderung des Brauchbaren von dem gänzlich Werthlosen. Denn die wenigsten dieser Arbeiten entsprechen den Anforderungen, die man an pharmakologische Untersuchungen zu stellen berechtigt ist. Da nicht alle Experimentatoren auf diesem Gebiete Fachmänner, sondern im besten Falle Autodidacten sind oder in anderen Fällen die Ausführung von Untersuchungen unternehmen, ohne sich vorher überhaupt mit Pharmakologie beschäftigt zu haben und daher die bekannten Thatsachen weder völlig zu übersehen noch genügend zu beherrschen und zu verwerthen vermögen, so ist es leicht erklärlich, dass nicht immer nach streng wissenschaftlichen Regeln und Grundsätzen verfahren wird, sondern dass jeder nach seiner Art experimentirt und argumentirt. Vor allen Dingen vermisst man in den Arbeiten solcher Autoren eine sachverständige Kritik der Thatsachen. Wesentliches und Nebensächliches, Feststehendes und Zweifelhaftes werden nicht oder nicht ausreichend auseinandergehalten. Dinge, die dem Fachmann als selbstverständlich erscheinen oder an sich ganz bedeutungslos und gleichgültig sind, sucht man durch zahlreiche Experimente und breite Schilderungen und Discussionen noch besonders zu erweisen. Sehr beliebt sind die Nachprüfungen bereits bekannter und feststehender Thatsachen. Dabei pflegen die geringfügigsten Abweichungen von den Ergebnissen der Originalarbeiten scharf in den Vordergrund gerückt zu werden und imponiren daher dem Unkundigen häufig als wichtige Berichtigungen oder sogar als neue, alles vorher Bekannte in Frage stellende Entdeckungen. Führt aber eine solche Nachprüfung auch dem Wesen der Sache nach zu ganz anderen Ergebnissen als die früheren Arbeiten, so ist man in der Regel geneigt, solche neuesten Angaben auch für die richtigsten anzusehen, was keineswegs zutreffend zu sein braucht, weil gerade mit Nachprüfungen sich gerne Ungeübte befassen.

Nicht weniger als mit der mangelhaften Fragestellung und anderen im Vorstehenden berührten Uebelständen hat man bei pharmakologischen Arbeiten mit der ungenügenden Ausführung der Versuche zu kämpfen. Die Anwendung von Extracten und anderen Gemengen hat in letzter Zeit erheblich abgenommen. Dagegen wird das Versuchsthier, namentlich der Frosch, mit den zu prüfenden Substanzen in vielen Fällen förmlich überschwemmt und alles, was darnach folgt und wahrzunehmen ist, ohne Weiteres als eigenartige Giftwirkung beschrieben.

Einige sehr werthvolle Thatsachen haben in den letzten Jahren die in Kliniken und Krankenhäusern mit Arzneimitteln an Menschen angestellten Versuche geliefert. Doch ist die Anzahl solcher Thatsachen gering im Verhältniss zu den vielen Tausenden von Kranken, an denen solche Versuche angestellt werden, während in den wenigen Instituten für experimentelle Pharmakologie die für diesen Zweck zur Verfügung stehenden Hilfsmittel sehr beschränkte sind.

In zahlreichen Veröffentlichungen über Arzneimittel, in denen der klinische Zweck vorwaltet, werden nicht selten ein günstiger Verlauf und Ausgang der Krankheit ohne Grund auf Rechnung eines oft nur versuchsweise angewandten Arzneimittels gebracht und dem letzteren wegen dieses angeblichen Heilerfolges Wirkungen zugeschrieben, die zuweilen gradezu unmöglich sind.

Derartig ist ein grosser Theil des Materials beschaffen, das der Pharmakologe kennen lernen, sichten, sondern und kritisch verarbeiten muss, wenn er ein möglichst klares und getreues Bild von dem jeweiligen Stande des pharmakologischen Wissens entwerfen will. Die Schwierigkeiten einer solchen Arbeit, für die der Autor wie für jede andere Originalarbeit die Verantwortlichkeit übernimmt, sind gegenwärtig nicht annähernd in vollkommener Weise zu überwinden. Sie können zum Theil umgangen werden, wenn man sich darauf beschränkt, die Unmasse von Angaben, Beobachtungen, Untersuchungsresultaten, Ansichten, Meinungen und Urtheilen aus den betreffenden Abhandlungen zu excerpiren und dann in Form eines Lehrbuchs einfach aufzuzählen. Derartige mit Literaturangaben versehene Werke bilden oft werthvolle Hilfsmittel zur Orientirung über einzelne Fragen und Untersuchungen. Ein Nachschlagebuch solcher Art ist ein Grundriss nicht, und diesem Umstande ist bei der Benutzung desselben ebenfalls Rechnung zu tragen.

Manche der im Folgenden entwickelten Anschauungen stützen sich auf Thatsachen, die unter Leitung des Verfassers seit mehr als einem viertel Jahrhundert von einer grösseren Anzahl jüngerer Mitarbeiter gewonnen sind. Ihnen allen sei hier in freundlicher Erinnerung der Dank für die getreue Mithilfe ausgesprochen.

---

# Inhaltsverzeichniss.

# EINLEITUNG.

## 1. Experimentelle Pharmakologie und Arzneimittellehre.

Pharmakologie oder Arzneimittellehre nennt man gegenwärtig die Lehre von den zu Heilzwecken dienenden chemischen Agentien. Doch ist es zweckmässig, beide Bezeichnungen fernerhin auseinanderzuhalten und dem Worte Pharmakologie einen erweiterten Begriff in dem Sinne zu ertheilen, dass man darunter die Lehre von den im lebenden Organismus durch chemisch wirkende Substanzen mit Ausnahme der Nahrungsmittel hervorgebrachten Veränderungen versteht, ohne Rücksicht darauf, ob solche Substanzen für Heilzwecke gebraucht werden oder nicht.

Die Arzneimittellehre hat es consequenter Weise nur mit solchen Agentien zu thun, die zur Heilung von Krankheiten dienen. Viele Substanzen, die durch ihre chemische Wirkung schädliche Folgen nach sich ziehen, als Arzneimittel aber keine Anwendung finden, wie z. B. das Kohlenoxyd, werden als Gifte bezeichnet und einer besonderen Wissenschaft, der Toxikologie, zugewiesen. Zahlreiche Stoffe gehören beiden Disciplinen gleichzeitig an, indem der Unterschied zwischen den heilsamen und schädlichen Folgen ihrer Wirkungen oft nur durch graduelle Verschiedenheiten der letzteren bedingt wird.

Der Inhalt der Arzneimittellehre ist ferner ein sehr veränderlicher. Viele Mittel verschwinden oft schon nach kurzem Gebrauch wieder vom Schauplatz, andere treten an ihre Stelle und auch sie trifft früher oder später vielleicht das gleiche Schicksal. In einzelnen Ländern sind Heilmittel im Gebrauch, die man in anderen kaum dem Namen nach kennt. Ja im Grunde hat jeder Arzt seinen eigenen Arzneischatz.

Es können endlich auch solche Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkungen und ihres Verhaltens im Organismus ein hohes wissenschaftliches Interesse bieten, die weder als Arzneimittel im Gebrauch sind, noch als Gifte eine besondere Wichtigkeit haben.

Da von einer gesonderten wissenschaftlichen Behandlung dieser lediglich durch die praktische Bedeutung von einander verschiedenen Kategorien von wirksamen Agentien nicht die Rede sein kann, so ist es geboten, alle nicht als Nahrungsmittel dienenden Stoffe, welche durch chemische Eigenschaften Veränderungen im lebenden thierischen Organismus hervorbringen, zur Erforschung dieser Wirkungen in dem Rahmen einer einheitlichen Wissenschaft zu vereinigen, die man Pharmakologie oder, da sie sich hauptsächlich auf das Experiment stützt, experimentelle Pharmakologie nennen kann.

Die chemischen Agentien, mit denen es die Pharmakologie zu thun hat, können schlechtweg Gifte genannt werden. Der populäre Begriff dieses Wortes, der die Schädlichkeit mit umfasst, wird durch eine derartige Erweiterung nicht beeinträchtigt, da es wenige wirksame Substanzen giebt, die nicht gelegentlich für den Menschen schädlich werden.

Das Wort Pharmaka, welches ursprünglich Zaubermittel und später heilsame Kräuter bedeutete, könnte ganz zweckmässig zur Bezeichnung der im pharmakologischen Sinne wirksamen Substanzen dienen. Doch klingt es für unsere moderne Terminologie zu schwerfällig.

Die im lebenden Organismus durch die Gifte hervorgerufenen Veränderungen lassen sich als pharmakologische Wirkungen oder auch kurz als Giftwirkungen bezeichnen. Es sind darunter die von der Norm abweichende Beschaffenheit der morphologischen, chemischen und molecularen Zusammensetzung und die davon abhängigen Functionsstörungen der betroffenen Organe zu verstehen. Was man physiologische, therapeutische und toxikologische Wirkungen nennt, sind nur die Folgen solcher Veränderungen. Diese letzteren bleiben sich gleich im physiologischen wie im pathologischen Zustande des Organismus, wenn nur die Organgebilde noch vorhanden sind, auf welche das Gift wirkt. Die Folgen dagegen verhalten sich allerdings unter veränderten Bedingungen verschieden; sie können gleichgültige, heilsame und schädliche sein; sich anders im normalen als im pathologischen Zustande des Organismus gestalten.

Das Digitalin z. B. verursacht eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks, die sowohl an gesunden wie an kranken Individuen zu Stande kommt. Bei ersteren sind die geringeren Grade dieser Wirkung meist ohne greifbaren Einfluss, auf die Function anderer Organe und auf das Allgemeinbefinden. Ist dagegen, wie in gewissen Herzkrankheiten, der Druck in den Arterien ein abnorm geringer und veranlasst derselbe eine Beeinträchtigung der Harn-

secretion und das Auftreten von Wassersuchten, so gelingt es nicht selten durch die Blutdrucksteigerung, die man durch den Gebrauch der Digitalis herbeiführen kann, jene krankhaften Erscheinungen zu beseitigen und in Folge dessen einen grossen Einfluss auf den Zustand anderer Organe und auf das Allgemeinbefinden auszuüben.

Das Verhältniss der Arzneimittellehre zur experimentellen Pharmakolgie ergiebt sich nach diesen Auseinandersetzungen von selbst. Sie ist wie die Toxikologie eine praktische oder angewandte Disciplin. Die Pharmakologie dagegen bildet mit der Physiologie und Pathologie eine besondere Gruppe der biologischen Wissenschaften.

Die Thierphysiologie hat es mit dem Leben unter gewöhnlichen, daher normalen Verhältnissen, die Pathologie mit solchen Lebenserscheinungen zu thun, die unter aussergewöhnlichen oder abnormen Bedingungen der verschiedensten Art, nach der heutigen Lehre insbesondere unter dem Einfluss von giftigen Mikroorganismen, auftreten. Die Pharmakologie vermittelt die Kenntniss von der Gestaltung und dem Ablauf der Lebensvorgänge unter dem Einfluss der Gifte. Es handelt sich bei dieser Eintheilung, wie bei der verwandter Wissenszweige überhaupt, im Grunde nur um eine Arbeitstheilung. Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schliesslich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfliessen.

## 2. Die Natur der pharmakologischen Wirkungen.

Die Veränderungen, welche die lebenden Organelemente unter dem Einfluss der pharmakologischen Agentien erleiden, sind chemischer Natur und bestehen oft nur darin, dass die Bestandtheile des Körpers die gleichen Umwandlungen, Spaltungen und Umsetzungen erfahren, denen sie unter ähnlichen Bedingungen bei der Einwirkung desselben Agens nach ihrem Absterben unterworfen sind. Die concentrirte Schwefelsäure wirkt nicht anders auf die Bestandtheile lebender Organe ein als auf die todter. In beiden Fällen hat man es mit der gleichen Zerstörung zu thun, nur kommen bei einem lebenden Individuum vor allen Dingen die Folgen für den Gesammtorganismus in Betracht.

Diesen zerstörenden Wirkungen stehen solche gegenüber, in denen sich die Natur der chemischen Veränderung, namentlich der Nerven und Muskeln, nicht näher feststellen lässt. Zuweilen gelingt es allerdings, das Vorhandensein von Abweichungen in der Beschaffenheit derartiger Gebilde wenigstens im Allgemeinen nachzuweisen, z. B. in Form von Gerinnungen des Muskelfaser- und Zelleninhalts. Meist ist auch das nicht möglich, und die

vergiftete Zelle bleibt scheinbar unverändert. Dass eine Veränderung dennoch eingetreten ist, schliessen wir aus den Abweichungen in der Functionsfähigkeit der betroffenen Gebilde.

Die Integrität der chemischen Zusammensetzung der Organe ist die nothwendige Bedingung für die normale Beschaffenheit ihrer Function. Jede Störung der letzteren lässt daher auf chemische Veränderungen jener schliessen.

Man darf aber den Begriff „chemisch" in diesem Falle nicht zu eng fassen und nicht bloss die gewöhnlichen chemischen Reactionen dahin rechnen, sondern hat vor allen Dingen auch solche Vorgänge zu berücksichtigen, welche in das Gebiet der physikalischen Chemie fallen. Eine Nerven- oder Muskelzelle enthält Eiweissstoffe, Lecithin, Salze, Wasser und andere chemische Verbindungen. Sie selbst kann als eine physikalisch-chemische Verbindung angesehen werden, in welcher zusammenhängende Molecülgruppen, durch Lösungsmittel von einander getrennte Molecüle und ihre Dissociationsproducte sich in einem physikalisch-chemischen Gleichgewichtszustand befinden, welcher die Grundbedingung für die Lebensfähigkeit solcher Gebilde ist.

Diese normale physikalisch-chemische Constitution der Elementarorgane kann schon durch geringfügige Eingriffe erhebliche Störungen erleiden, von denen dann die Abweichungen der Thätigkeitsäusserungen abhängig sind.

Diese Anschauung wird durch die Beobachtung gestützt, dass derartige Elementargebilde durch einen geringen Wasserverlust in Folge Verdunstung bei gelinder Temperatur oder durch Quellung und Entziehung von Salzen bei der Behandlung mit reinem Wasser nicht nur in ihrer Function beeinträchtigt, sondern sogar leicht zum Absterben gebracht werden.

Das destillirte Wasser wirkt als Getränk bloss deshalb nicht giftig, weil es sofort nach seiner Resorption durch Mischung mit den im Blute und den Gewebsflüssigkeiten vorhandenen gelösten Stoffen in eine unschädliche Form übergeführt wird.

Es kann die normale Constitution der Elementarorgane auch dadurch eine Störung erleiden, dass besondere, dem Organismus fremdartige Substanzen von aussen her durch Resorption in das Innere jener Gebilde gelangen und den normalen molecularen Gleichgewichtszustand in Unordnung bringen, gleichsam wie ein Stein, welcher in das Getriebe einer complicirten Maschine geräth. Solche Vorgänge können wir freilich vorläufig und vielleicht auch in fernerer Zukunft weder graphisch uns vorführen, noch durch eine mathematische oder chemische Formel ausdrücken.

Diese Art der pharmakologischen Wirkungen hängt von der Beschaffenheit der Molecüle oder der Dissociationsproducte der giftigen Substanz ab. Wir wissen zwar nicht, warum das Strychninmolecül nach

seiner Aufnahme in die Nervenzellen des Rückenmarks jene erhöhte Reflexerregbarkeit hervorbringt, die zum Tetanus führt, während zahlreiche andere, scheinbar ganz ähnliche Stoffe entweder gar nicht oder in entgegengesetzter Weise wirksam sind, wir gelangen aber durch die Vergleichung aller Gifte unter einander zu dem Schluss, dass weder die Grösse eines Molecüls, d. h. die Anzahl der in ihm enthaltenen Atome, noch die Anwesenheit eines bestimmten Elementes für die Wirksamkeit massgebend sind. Denn kleine Molecüle, wie die der Blausäure, können sehr giftig, sehr grosse unwirksam sein und umgekehrt. Auch ist kein Element in allen seinen Verbindungen ein Gift.

Wahrscheinlich ist für die „specifische" Giftigkeit eines Molecüls nicht seine chemische Constitution, sondern die von der stereochemischen Configuration abhängige Gestalt massgebend. Da man aber diese nicht kennt, so hat man es seitens der Sachverständigen zunächst aufgegeben, sich mit den Fragen über den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung zu beschäftigen. Es wird schwerer sein, dies festzustellen, als den Grund zu erforschen, warum der eine Körper rothes, ein anderer grünes Licht zurückstrahlt.

Die Annahme einer derartigen molecularen Wirkung, namentlich der Nerven- und Muskelgifte, gewinnt auch eine Stütze durch die Thatsache, dass die Organelemente dabei nicht zerstört werden, sondern nach der Ausscheidung des Giftes wieder in der normalen Weise functioniren. Wäre das nicht, so dürfte z. B. an das Chloroformiren nicht gedacht werden. Die der Pupillenerweiterung zu Grunde liegende Atropinwirkung kann sogar wochen- und monatelang unterhalten werden, ohne dass die betheiligten Elementarorgane darunter dauernd zu leiden haben.

Stoffe, durch welche die Körperbestandtheile zerstört werden, gelangen während des Lebens gar nicht in das Innere einer Nervenzelle, weil sie schon auf dem Wege dahin durch die Wechselwirkung mit jenen als wirksame Verbindungen zu existiren aufhören. Concentrirte Schwefelsäure, Chlor, Zinkchlorid und ähnliche Aetzmittel verändern als solche nur die nächste Umgebung der Applicationsstelle, während die Moleculargifte an dieser oft ganz unwirksam bleiben und erst nach ihrer Verbreitung im Blute und in den Geweben ihren Einfluss auf bestimmte Organe oder häufig nur auf eng begrenzte Gebiete des Nervensystems geltend machen.

Die durch moleculare Vorgänge bedingten Functionsstörungen der einzelnen Organe bilden dann das Gesammtbild der Wirkung solcher Gifte. Bis vor nicht langer Zeit begnügte man sich damit, die dabei zu Tage tretenden Erscheinungen einfach zu beschreiben. Es kommt aber vor allen Dingen darauf an, die Or-

gane und Organtheile aufzusuchen, welche von der Wirkung betroffen sind, also die letztere zu localisiren und sie nach Qualität und Quantität zu charakterisiren. Dies ist eine wichtige, aber verhältnissmässig leichte Aufgabe der experimentellen Pharmakologie. Weit schwieriger sind die Veränderungen zu erforschen, welche die chemische Zusammensetzung des Organismus, seine Ernährung und die Stoffwechselvorgänge erfahren.

Erst wenn diese Aufgaben bis zu einem gewissen Grade gelöst sind, kann die Frage aufgeworfen werden, ob die Wirkungen einer Substanz sich zu Heilzwecken verwenden lassen.

Obgleich die Pharmakologie wie jedes andere Gebiet des Wissens zunächst ohne Rücksicht auf den praktischen Nutzen betrieben werden soll, so bleibt doch als reife Frucht solcher Bestrebungen die Verwerthung der erlangten Resultate bei der Heilung von Krankheiten in sichere Aussicht gestellt.

### 3. Die Quellen der Arzneimittellehre.

Die Quellen, aus welchen die Arzneimittellehre geschöpft hat, flossen oft genug recht trübe.

Auf der allerniedersten Stufe menschlicher Entwickelung mochte die Anwendung heilsamer Kräuter eine ganz unbewusste, instinctive sein, in ähnlicher Weise, wie man es in einzelnen Fällen an Thieren zu beobachten Gelegenheit hat.

So sieht man Hunde häufig Grashalme verschlingen. Die letzteren bewirken in Folge der Reizung des Rachens und Gaumens Würgen und Erbrechen, wodurch aus dem Magen Schleim entfernt wird, der den Thieren unangenehme Empfindungen verursacht und sie zum Verschlingen der Grashalme veranlasst hatte.

In historischer Zeit geschieht die Auswahl der Heilmittel nicht mehr instinctiv, sondern mit mehr oder weniger Ueberlegung nach bestimmten Grundsätzen. Aber diese letzteren sind wiederum sehr verschieden.

Sehr einfach waren die Anfänge der wirklichen Beobachtung und Erfahrung. Wenn man kranke Thiere nach dem Genusse eines Krautes genesen sah, so schrieb man diesem heilsame Kräfte zu und wandte es auch bei Menschen an, und zwar zunächst bei allen Krankheiten ohne Ausnahme; dann nur in solchen Fällen, in denen man eine Aehnlichkeit mit den an Thieren geheilten Krankheiten annehmen zu können glaubte. Auf diese Weise werden, wie es nicht selten noch heute der Fall ist, Hirten die Heilkundigen.

Wo der Mensch die Auswahl der heilsamen Agentien nicht selbst zu treffen verstand, da musste die unfehlbare Gottheit dies übernehmen, und entweder durch Zeichen und Träume oder durch den Mund ihrer Priester offenbaren. In Folge dessen werden die letzteren zugleich Aerzte.

Die Betheiligung einer höheren Macht bei der Heilung der Krankheiten macht es dann weiter erklärlich, dass bald nicht allein materielle, von den Göttern bloss angerathene Mittel in Anwendung kommen, um durch materielle Kräfte die Macht der Krankheit zu überwinden, sondern dass man die Götter aufforderte, selbst den Kampf gegen die Krankheit, die man als ein selbstständiges Wesen zu betrachten anfing, zu übernehmen oder doch wenigstens den Heilkräften der Arzneimittel zu Hilfe zu kommen und sie zu verstärken.

Sei es nun, um die heilsamen und gelegentlich auch wohl die todbringenden Kräfte der Naturkörper, namentlich der Pflanzen, zu erkennen oder mit Hilfe der Götter zu verstärken und richtig zu leiten, oder sei es, um die letzteren oder auch wohl gewisse Dämonen direct zur Vernichtung der Krankheit aufzurufen, wandte man wiederum verschiedene Mittel an, die aber symbolischer Natur sind.

So verband sich die Heilkunde, insbesondere die Arzneimittellehre, schon in den frühesten Zeiten mit der Wahrsagerei, Zauberei und Mystik und behält bei einem Theile der Menschheit noch heute diesen Zusammenhang. Denn wie bei vielen Naturvölkern Zauberei und Heilkunst regelrecht Hand in Hand gehen, so verschmäht es unter den Culturvölkern der ungebildete Mann aller Länder und man könnte fast sagen aller Stände nicht, zu mystischen, häufig unter religiöser Form ausgeführten Handlungen, wie Besprechungen, Handauflegen u. dergl., seine Zuflucht zu nehmen, um natürliche oder übernatürliche Kräfte zur Heilung seines Leidens zu entfesseln.

Im Laufe der Zeit lernte man auch eigentliche Wirkungen der Arzneien kennen und ihre Bedeutung als heilsames Moment begreifen. Dahin gehören z. B. die durch Abführmittel hervorgerufenen Darmentleerungen. Derartig waren die ersten wissenschaftlichen Erfahrungen, die lange Zeit hindurch auch die einzigen geblieben sind.

Als das menschliche Denken soweit erstarkt war, dass es, mit einer festgeschulten Logik ausgerüstet, sich vermass, in die tiefsten Geheimnisse der Natur und in den Ursprung aller Dinge einzudringen, ohne die Beobachtung für nöthig zu halten, weil das Gedachte für Thatsächliches genommen wurde, und als ein

anderes Wissen als dieses philosophische noch nicht existirte, da ging auch die Medicin und der Haupttheil derselben, die Arzneimittellehre, aus den Händen der Priester in die der Philosophen über.

In den Schulen von Rhodos, Knidos und Kos trat zuerst der rein ärztliche Charakter des medicinischen Wissens hervor, bis aus der letztgenannten Schule der grösste Arzt des Alterthums und vielleicht aller Zeiten, der rationellste aller Empiriker, Hippokrates, wenigstens indirect auch für die Arzneimittellehre eine rein naturalistische Betrachtungsweise schuf. Aber leicht war dieser Standpunkt nicht zu erobern. Denn von jener Zeit datirt zugleich der Jahrhunderte lang dauernde Kampf zwischen Wissen und Glauben, zwischen Erfahrung und Speculation, der selbst in unserer Zeit nicht völlig zum Austrag gekommen ist.

Ueberblicken wir die lange Reihe der Jahrhunderte, so entrollt sich vor uns ein trostloses Bild. Wir sehen, wie die Suche nach den sogenannten Specifica für die einzelnen Krankheiten beginnt, und wie die Empfehlung seitens eines Heilkünstlers genügt, um einer Arznei den grössten Credit zu verschaffen.

Wir finden, dass es schon als ein grosses Verdienst anzuerkennen ist, wenn man sich in der Zeit der Verflachung und Versumpfung der Wissenschaften auf die Reproduction der galenischen Lehren und die Anwendung der galenischen Arzneipräparate beschränkt, gegenüber dem Bestreben, in methodischer Weise durch die Kabbalah und den Stein der Weisen die geheimen Kräfte der Natur auch zur Heilung von Krankheiten aufzudecken. Wir sehen dann, wie um die Zeit des Aufblühens der Künste und Wissenschaften Paracelsus sich bei der Erkenntniss der Arzneiwirkungen durch Zeichen und Träume leiten lässt oder es wenigstens zu thun empfiehlt und durch Wiederbelebung des arabischen Dynamismus den Grund zur späteren Entstehung der Homöopathie legt.

Diesen Erscheinungen ist wenig Erfreuliches gegenüberzustellen. Die Einführung zahlreicher neuer Arzneimittel aus dem fernen Osten Asiens durch die Araber, sowie die Verpflanzung der bei den Eingeborenen Amerikas gebräuchlichen Mittel nach Europa sind als die grössten Errungenschaften dieser langen Zeitperiode zu betrachten.

Es muss daher als ein grosser Fortschritt angesehen werden, als in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts namentlich

englische Aerzte an die Stelle phantastischer Speculationen, die in Deutschland auf dem Boden der Naturphilosophie weiter wucherten, die methodische Beobachtung am Krankenbett setzten. Diese Richtung hat sich jetzt überall den Boden erobert. Indessen sind auch hier Abwege nicht vermieden worden; namentlich wird zuweilen die subjective Ueberzeugung mit der objectiven Erfahrung verwechselt. Oft genug beherrscht die „eigene Erfahrung" allzu ausschliesslich das therapeutische Handeln des Arztes.

Aus allen im Vorstehenden berührten Quellen hat die Arzneimittellehre geschöpft und lässt noch gegenwärtig deutlich genug den Stempel dieses Ursprungs erkennen; auch die Spuren der galenischen Herrschaft sind nichts weniger als verwischt.

Die fortschreitende Entwickelung der Chemie, der Physiologie, der Pathologie und anderer verwandter Disciplinen macht es dringend nothwendig, die Arzneimittellehre im Anschluss an die Pharmokologie auf einen rationellen Standpunkt zu bringen, damit sie nicht allmälig alle Fühlung mit jenen Disciplinen, also mit ihren wissenschaftlichen Grundlagen, verliert. Wir müssen deshalb nach bestimmten Grundsätzen verfahren, wenn wir bei der Auswahl und der Anwendung der Arzneimittel zum gewünschten Ziele gelangen wollen.

### 4. Die Auswahl der Arzneimittel nach rationellen Grundsätzen.

Die Vorgänge im Organismus, die man im populären Sinne als Krankheit bezeichnet, weisen bestimmte Erscheinungen und einen gewissen Verlauf und Ausgang auf, welche von äusseren Bedingungen abhängig sind. Da wir die letzteren innerhalb gewisser Grenzen zu verändern im Stande sind, so ist die Möglichkeit gegeben, willkürlich einen Einfluss auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit auszuüben. Ob der Einfluss eines künstlichen Eingriffs ein günstiger ist, muss die Erfahrung lehren. Die letztere kann aber nur dann gemacht werden, wenn es genau bekannt ist, wie der Verlauf und der Ausgang der Krankheit sich ohne einen derartigen Eingriff gestalten. Diese Voraussetzung trifft aber nur in seltenen Fällen zu. Denn, ob eine Krankheit, die mit Genesung enden kann, aber nicht mit derselben enden muss, diesen oder jenen Verlauf nehmen wird, lässt sich sehr selten mit Sicherheit, sondern meist nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit voraussehen. Daher wird man

auch über den Erfolg eines bestimmten Eingriffs, z. B. über die Wirkung eines Arzneimittels, häufig genug mehr oder weniger im Unklaren bleiben.

Die Erfahrung wird auf diesem Gebiete in der Regel in der Weise gewonnnen, dass der Beobachter sich auf Grund vorhandener Angaben oder eigener Anschauung zunächst eine Vorstellung von dem weiteren Verlauf des Krankheitsfalles bildet und danach die ihm zweckmässig erscheinende Behandlungsweise einleitet. Durch Vergleichung des nach der letzteren eingetretenen Verlaufs mit dem ursprünglich gedachten wird sodann der Erfolg der angewandten Mittel abgeschätzt. Da aber jene Voraussetzung über den Verlauf der Krankheit keineswegs eine zutreffende zu sein braucht, so ist es verständlich, dass es mehr oder weniger von der subjectiven Auffassung abhängt, welchen Erfolg der Beobachter dem angewandten Mittel zuschreiben und in welchem Umfange er die eingetretene Heilung von der Behandlung abhängig machen will. Daher ist das durch diese subjective Schätzungsmethode gewonnene Wissen ein sehr unsicheres, gegen das der eine mit kritischen Bemühungen zu Felde zieht, während ein anderer darauf fusst und mit Stolz von seiner positiven Richtung spricht.

Solche durch Schätzung gewonnenen Sätze können sich allerdings im Laufe der Zeiten derartig vervielfältigen und nach derselben Seite summiren, dass sie zuweilen den Werth von Thatsachen erlangen. Indess ist auch in diesen Fällen eine schliessliche Täuschung nicht ausgeschlossen, wie es sich gegenwärtig für die so allgemein und so lange gerühmten Erfolge der Behandlung der Blutarmuth mit den gewöhnlichen Eisenmitteln ergeben hat.

Eine grössere Sicherheit wird von der statistischen Methode erwartet.

Wenn wir wissen, wie sich eine Krankheit im Durchschnitt einer grösseren Reihe von Fällen gestaltet und dieser Reihe eine andere, nicht weniger grosse gegenüberstellen, in der alle einzelnen Fälle der gleichen Behandlungsweise unterworfen waren, so wird sich der durchschnittliche Einfluss der letzteren mit einer Sicherheit beurtheilen lassen, die im Allgemeinen mit der Zahl der beobachteten Fälle wächst.

Jedoch stehen der Ausführung dieser Methode fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Es müssen nicht nur die Krankheitsfälle in beiden Reihen möglichst gleichartige sein, sondern es darf auch der Eingriff,

z. B. das angewandte Arzneimittel, dessen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit geprüft werden soll, nach Charakter und Stärke keinen zu grossen Schwankungen unterliegen, namentlich auch nicht mit anderen veränderlichen Eingriffen zugleich zur Anwendung kommen. Aber selbst wenn es gelingt, diese Schwierigkeiten zu überwinden und zu möglichst sicheren Resultaten zu gelangen, so können diese doch immer nur eine ganz allgemeine Bedeutung beanspruchen und dürfen nicht auf den einzelnen Fall übertragen werden, weil dieser seinen eigenen im Voraus nicht zu bestimmenden Verlauf und Ausgang hat.

Diese rein empirischen Methoden gewähren uns keinen Einblick in die Vorgänge, die sich bei der Behandlung einer Krankheit mit Arzneimitteln abspielen. Die rationelle Methode geht darauf aus, den durch die Krankheit bewirkten Veränderungen in den einzelnen Organen andere künstlich herbeigeführte entgegenzusetzen, die entweder den Ablauf der ersteren im günstigen Sinne beeinflussen oder die für den Gesammtorganismus schädlichen und für das Individuum lästigen Erscheinungen beseitigen.

Die functionellen krankhaften Veränderungen der Organe können nur quantitativer Natur sein. Die Gefahren für den Gesammtorganismus werden dadurch bedingt, dass die Function das eine Mal im Uebermass, das andere Mal mit zu geringer Intensität auftritt. Die Aufgabe der rationellen Therapie besteht bei solchen Zuständen darin, die gesteigerte Thätigkeit herabzusetzen und die verminderte anzuregen. — Falls die Function der erkrankten Organe in Absonderungs- oder Ernährungsvorgängen besteht, deren Abnormitäten das Wesen der Krankheit bedingen, so kann die letztere in der Weise bekämpft werden, dass man jene Vorgänge, also wiederum die Function, zu verstärken oder zu mässigen sucht. Ist ein derartiges Eingreifen nicht möglich, so muss man sich damit begnügen, die Folgen der Functionsstörungen möglichst unschädlich zu machen.

Wenn man in dieser Weise eine Krankheit mit Arzneimitteln behandeln will, so setzt das zunächst eine genaue Kenntniss ihres Wesens voraus. Es muss der Sitz der pathologischen Veränderungen und ihr Einfluss auf die verschiedenen Organgebiete bekannt sein und die Abhängigkeit der einzelnen Krankheitserscheinungen untereinander und von der pathologischen Läsion klar zu Tage treten. Endlich ist für diese Behandlungsweise eine eingehende Bekanntschaft nicht nur mit den Wirkungen der gebräuchlichen Arzneimittel, sondern auch mit denen der pharmakologischen Agentien im Allgemeinen erforderlich.

Der Pharmakologe erforscht diese Wirkungen auf dem einzig möglichen Wege, durch das Experiment. Der klinische Praktiker verwendet sie in geeigneter Weise für seine Zwecke. Da es aber nicht nur auf die Wirkung, sondern auch auf ihren geeigneten Grad, die nöthige Dauer und Wiederholung und zuweilen auf eine zweckmässige Combination verschiedener Wirkungen ankommt, die oft gegeneinander ebenfalls abgestuft sein müssen, so tritt diesen Verhältnissen gegenüber die praktische Erfahrung und Uebung als ärztliche Kunst in ihr volles Recht. Wissenschaft und Praxis gehen dabei Hand in Hand. Von einem Gegensatz beider kann nur dann die Rede sein, wenn die letztere auf der untersten Stufe der Empirie stehen bleibt.

### 5. Die Eintheilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel.

Die zahllosen Substanzen, mit denen es die Pharmakologie schon gegenwärtig zu thun hat, noch mehr aber in Zukunft zu thun haben wird, erfordern eine systematische Eintheilung, durch welche eine leichte Uebersicht gewonnen und ein planmässiges Handeln beim Erforschen ihrer Wirkungen ermöglicht wird.

Die Eintheilung nach rein chemischen Grundsätzen ist zu verwerfen, weil dabei häufig nur solche chemische Eigenschaften in den Vordergrund gestellt werden, die entweder unter vielen vorhandenen willkürlich herausgegriffen sind, oder in gar keinem Zusammenhang mit der pharmakologischen Natur der Substanzen stehen. Ein chemisches System ist nicht zugleich ein pharmakologisches.

Die Eintheilung nach der Wirkung der Substanzen auf einzelne wichtige Organe berücksichtigt ebenfalls nur in einseitiger Weise besondere, auffälligere Merkmale. Selten wirkt ein Gift bloss auf ein Organ, meist werden mehrere zugleich ergriffen. Die Bezeichnung Gehirn-, Rückenmarks-, Herzgifte deutet weder auf die Natur der Wirkung hin, noch umfasst sie das Verhalten der betreffenden Stoffe gegen die übrigen Organe.

Man muss daher bei der Aufstellung eines pharmakologischen Systems in derselben Weise verfahren, wie der Botaniker bei der Bildung der natürlichen Pflanzenfamilien, und dem entsprechend alle Merkmale der wirksamen Agentien berücksichtigen, die in pharmakologischer Hinsicht von Wichtigkeit sind. Die Stoffe,

deren Eigenschaften und Wirkungen am meisten miteinander übereinstimmen, werden nach dem Vorgange Buchheim's zu pharmakologischen Gruppen vereinigt und jede derselben nach einer der bekanntesten unter den zugehörigen Substanzen benannt.

Die Gruppe des Strychnins umfasst nach dieser Eintheilung alle Gifte, die in Bezug auf ihre Wirkungen und ihr ganzes Verhalten im Organismus jenem Alkaloïd möglichst nahe stehen. Zur Gruppe des Glaubersalzes gehören alle chemischen Verbindungen, welche ohne bemerkenswerthe andere Wirkungen in geeigneten Gaben dadurch flüssige Stuhlentleerungen hervorbringen, dass sie im Darm schwer resorbirt werden. Durch die gleichen Eigenschaften wirkt der Mannit abführend und gehört deshalb ebenfalls zu dieser Gruppe, obgleich er chemisch dem Glaubersalz so fern wie möglich steht.

In dieser Weise gelangte Buchheim zu einem natürlichen System, welches vor allen Dingen der Anforderung entspricht, dass es mit fortschreitender Entwickelung der pharmakologischen Erkenntniss auf gleichbleibender Grundlage immer mehr vervollkommnet werden kann. Die einzelnen Gruppen lassen sich dabei allmälig schärfer gegeneinander abgrenzen, neu gebildete den alten anreihen und alle, wenn nöthig, umgestalten, ohne dass das System selbst aufgegeben und durch ein anderes ersetzt zu werden braucht, wie es bei einem künstlichen unvermeidlich ist. Untersuchungen, die ohne Berücksichtigung einer solchen Systematik ausgeführt sind, werden bald keinen Werth mehr haben.

Die gegenwärtige Unvollkommenheit des Buchheim'schen Systems hängt im Wesentlichen davon ab, dass von vielen Droguen und Rohstoffen nicht einmal die wirksamen Bestandtheile, geschweige denn die Wirkungen der letzteren und ihr Verhalten im Organismus bekannt sind. Nicht selten sind die betreffenden Untersuchungen mit so geringer Sachkenntniss ausgeführt, dass sie keinen Schluss über die pharmakologische Natur der untersuchten Substanzen und über ihre Stellung im System zulassen. Gegenwärtig wird jede exotische Pflanze, die in ihrer Heimath bei den Naturvölkern als Arznei im Gebrauch ist, auf den europäischen Markt gebracht und zu Versuchen insbesondere an kranken Menschen verwendet. Auch mit diesem Material ist in wissenschaftlicher Hinsicht nicht viel anzufangen.

Was die Classificirung und die Reihenfolge der Gruppen betrifft, so kann man dabei von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehen. Aus didaktischen Gründen ist es vortheilhaft, solche Gruppen voranzustellen, welche Substanzen von möglichst einheitlicher Wirkung umfassen, und dann andere folgen zu lassen, in denen verschiedene Wirkungstypen combinirt sind, z. B. die Gruppe des Coffeïns nach der des Strychnins, weil die

einheitliche typische Wirkung, die das letztere hervorbringt, mit einer eigenartigen Muskelveränderung combinirt auch beim Coffeïn vorkommt und deshalb bei diesem nicht näher betrachtet zu werden braucht.

Allein wichtiger als diese didaktischen Zwecke sind die Rücksichten auf die chemische Zusammensetzung und Constitution der pharmakologischen Agentien. Bei den unorganischen Verbindungen ergeben sich diese Rücksichten in den meisten Fällen von selbst. Von den in den Pflanzen enthaltenen giftigen organischen Bestandtheilen ist die Constitution meist unbekannt und kann deshalb wenig in Betracht kommen. Je mehr aber neben diesen die künstlich dargestellten Kohlenstoffverbindungen eine pharmakologische Bedeutung erlangen, desto weniger darf ihre chemische Constitution bei der Gruppirung und Classificirung vernachlässigt werd en.

Daher sind im Nachstehenden die Gruppen soweit thunlich nach den chemischen Reihen geordnet. Eine consequente Durchführung dieser Ordnung ist vorläufig allerdings nicht einmal für die reine experimentelle Pharmakologie möglich, noch weniger daher für die Arzneimittellehre. Für die letztere, die es nur mit der Verwerthung gewisser Wirkungen einzelner Agentien zu thun hat, lässt sich zwar kein eigenes System schaffen; doch ist man berechtigt, mit Zugrundelegung der pharmakologischen Gruppirung, die Arzneistoffe nach den Wirkungen zusammenzustellen, die bei der Heilung von Krankheiten ausschliesslich oder hauptsächlich in Betracht kommen. Es ist daher statthaft von Abführmitteln zu reden, man darf aber die zu verschiedenen Gruppen gehörenden, z. B. das Glaubersalz und die Senna, nicht zusammenwerfen, denn die Gruppeneigenthümlichkeiten bedingen häufig auch eine besondere Indication für die Anwendung.

---

# I. Die Nerven- und Muskelgifte.

Viele Stoffe verursachen nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe functionelle Störungen in verschiedenen Gebieten des Nervensystems und der Muskeln. Gleichzeitige Wirkungen an den Applicationsstellen sind zwar nicht ausgeschlossen, treten aber jenen gegenüber mehr oder weniger in den Hintergrund. Der Alkohol z. B. erzeugt im concentrirten Zustande eine entzündliche Reizung, die bei seiner Verdünnung mit Wasser entsprechend dem Grade der letzteren abgeschwächt wird, während die Wirkung auf das Nervensystem unabhängig

von der Concentration und dem Verhalten an den Applicationsstellen stets in der gleichen Weise sich geltend macht, falls genügende Mengen resorbirt werden.

Die Veränderungen der Nervenfunctionen können nur quantitativer Natur sein. Die Gifte verursachen daher entweder eine Verminderung oder eine Steigerung der normalen Erregbarkeit, oder eine directe Erregung gewisser Theile des Nervensystems. Die Abnahme oder Vernichtung der Erregbarkeit und die dadurch bedingte Abschwächung oder Unterdrückung der Functionen der betroffenen Nerven- und Muskelgebiete bezeichnet man als Lähmung. Doch versteht man darunter auch die Bewegungslosigkeit ganzer Organe, z. B. des Herzens und der Gliedmassen, sowie des gesammten Individuums.

Die Erhöhung der Function kann zweierlei Ursachen haben. Entweder ist die Erregbarkeit gewachsen bei gleichbleibender Stärke der Reize, oder die letzteren haben zugenommen, während die erste auf der früheren Stufe verharrt. In beiden Fällen, die sich auch combiniren können, ist der Effect derselbe, es tritt eine stärkere Erregung und eine grössere Functionsleistung ein. In praxi hat man es meist nur mit der letzteren zu thun, ohne ihre Ursache auf den einen oder den anderen der beiden Vorgänge zurückführen zu können. Zuweilen gelingt das indess mit mehr oder weniger Sicherheit.

Unter den Nervenelementen werden nur die centralen und peripheren Endapparate von den Giftwirkungen betroffen. Die leitenden Fasern dagegen bleiben bis zum Tode des Gesammtorganismus intact; wenigstens ist kein Fall einer Giftwirkung mit Sicherheit bekannt, in welchem die Fortleitung der Erregung in den markhaltigen Nervenfasern während des Lebens unterbrochen wird. Diese sind im Allgemeinen sehr widerstandsfähig. Während einer $1\frac{1}{2}$—4 Stunden dauernden elektrischen Reizung des Nervus ischiadicus an einer curarisirten Katze blieben die motorischen Fasern erregbar, so dass die Muskeln nach dem Aufhören der Lähmung der Nervenendigungen sogleich zu zucken anfingen (Bowditch, 1885).

Wenn von der Wirkung der Gifte auf bestimmte Centren im Gehirn und in anderen Theilen des Nervensystems die Rede ist, so sind darunter nur die Functionscentren ohne Rücksicht auf ihre anatomische Lage und Anordnung zu verstehen. Es gibt sicher z. B. Centra der Empfindung, wenn sie auch nicht herdweise bestimmte Regionen der Grosshirnrinde einnehmen.

Nicht so einfach sind die Veränderungen, welche die Muskeln unter dem Einfluss der Gifte erfahren, denn bei ihnen kommen ausser der Erregbarkeit auch die Arbeitsleistung und die Elasticitätszustände in Betracht. Diese Verhältnisse aber lassen sich nicht in einer auf die Muskeln des lebenden Gesammtorganismus übertragbaren Weise untersuchen, weil es zwar eine Physiologie tetanischer Zuckungen, aber keine eigentliche Muskelphysiologie gibt. Denn wir sind nicht im Stande, die Muskeln durch unsere künstlichen Reize beliebig langsam oder schnell, nur um weniges oder vollständig zur Contraction zu bringen und in diesem Zustande bis zur Ermüdung zu erhalten oder die Wiederausdehnung willkürlich zu bewerkstelligen, wie es der Willensreiz thut. Nur die Functionen des Herzmuskels sind, unabhängig von künstlichen Reizen, solchen Untersuchungen zugänglich.

Gewisse Stoffe, namentlich Benzol- und Chinolinderivate, vermindern, zuweilen nach vorausgehender Erhöhung, mit mehr oder weniger grosser Energie den Stoffwechsel der Gewebsbestandtheile und erniedrigen die normale, insbesondere aber die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur, ohne dass ein derartiger Einfluss auf jene vegetativen Vorgänge ausschliesslich von einer Wirkung dieser Substanzen auf die Circulation oder das Nervensystem abgeleitet werden könnte. Man ist daher gezwungen, eine specifische, d. h. durch moleculare Vorgänge wie bei den Nerven- und Muskelgiften bedingte lähmende Wirkung dieser Substanzen auf die vegetativen Functionen des Zellprotoplasmas anzunehmen. Es ist die gleiche Wirkung, welche in höheren Graden einfache Protoplasmagebilde, z. B. niedere Organismen, zum Absterben bringt und deshalb zur Desinfection verwandt wird. Diese Stoffwechselgifte sind zugleich auch Nervengifte; man kann sie daher bei der Classificirung von diesen nicht trennen.

## A. Nerven- und Muskelgifte der Fettreihe.

### 1. Gruppe des Chloroforms und Alkohols.

Diese Gruppe kann auch ganz allgemein als Gruppe der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe bezeichnet werden. Unter narkotischer Wirkung hat man in diesem Falle eine Verminderung der Functionen des Grosshirns zu verstehen.

Es gehören hierher zahllose Verbindungen der Fettreihe, in denen die Kohlenwasserstoffgruppen das Wirksame sind. Die gasförmigen und flüssigen Kohlenwasserstoffe, die einsäurigen Alkohole und ihre Aether, die neutralen Ester, die Ketone und Aldehyde und endlich die Halogenderivate aller dieser Verbindungen haben den gleichen Grundcharakter der Wirkung. Die Chlorkohlenstoffe Perchlormethan ($CCl_4$) und Perchloräthylen ($C_2Cl_4$) können dagegen nicht zu dieser Gruppe gerechnet werden, weil sie, neben der Narkose, durch directe Erregung der „Krampfcentren" Convulsionen hervorrufen (v. Ley, 1889).

Die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffgruppen kann durch die Verbindung der letzteren mit anderartigen Atomen und Atomgruppen abgeschwächt oder ganz aufgehoben werden, wie dies bei den Ammoniakbasen, z. B. dem Trimethylamin, den Säureamiden, den substituirten Harnstoffen, den mehrsäurigen Alkoholen, unter denen besonders das Glycerin zu nennen ist, und bei den Säuren der Fall ist. Indessen zeigen auch die in dieser Richtung untersuchten Säuren und Amidosäuren, darunter namentlich die Buttersäure (Binz und Mayer, 1886), ferner das Glykocoll und das Alanin (Gaglio, 1887) und endlich die gechlorten (Frese, 1889) und gebromten Essigsäuren (Pohl, 1887) deutliche narkotische Wirkungen. Die nicht polymerisirten Aldehyde, auch das Furfurol oder Brenzschleimsäurealdehyd (Cohn, 1892) verursachen neben der Narkose starke locale Reizung. Dies thut auch der Allylalkohol und ruft, wie sich nach den Untersuchungen von Miessner (1891) schliessen lässt, mehr Collaps als Narkose und ausserdem Convulsionen hervor.

Wenn in einem Aether oder Ester ausser dem Kohlenwasserstoff der Fettreihe eine Atomgruppe enthalten ist, die in irgend einer Weise ein besonderes Verhalten im Organismus aufweist, so tritt dieses auch bei den betreffenden Aethern und Estern zu Tage, und es kann dabei die narkotische Wirkung mehr oder weniger in den Hintergrund gedrängt oder unterdrückt werden. Das Phenetol z. B. ($C_2H_5—O—C_6H_5$) gehört pharmakologisch nicht dieser Gruppe, sondern vollständig der aromatischen Reihe an. Unter den hier besonders in Betracht kommenden Verbindungen ist vor allen der Salpetrigsäure-Amylester, das sogenannte Amylnitrit, hervorzuheben, bei welchem die Wirkungen der salpetrigen Säure mit denen der Amylgruppe combinirt sind. Daher ist es zweckmässig, diesen Ester einer besonderen Gruppe zuzuweisen.

Alle oben genannten Verbindungen sind nur dann wirksam, wenn sie nach der Aufnahme in den Organismus von den Flüssig-

keiten desselben gelöst oder in Dampfform absorbirt werden. Die Resorption erfolgt leicht, wenn die Substanzen in Wasser löslich oder bei gewöhnlicher Temperatur in erheblichem Masse flüchtig sind. Daher sind z. B. die flüchtigen Kohlenwasserstoffe des Petroleums sehr wirksam, während die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen und der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine sich vollkommen indifferent verhalten, obgleich das unter dem Namen Vaselin bekannte Gemenge beider von der Haut aus in reichlichen Mengen in den Organismus aufgenommen wird.

Die **localen Wirkungen** dieser Stoffe, die von denen auf das Centralnervensystem scharf zu unterscheiden sind, werden von sehr verschiedenartigen Eigenschaften bedingt.

Der concentrirte Alkohol entzieht den Geweben Wasser, bringt dadurch die Eiweissstoffe zum Gerinnen und verursacht heftige Reizung und Entzündung. Aber auch der verdünntere Alkohol wirkt reizend. Deshalb entstehen nach übermässigem Genuss alkoholischer Getränke in Folge der Reizung der Magenschleimhaut häufig acute und chronische Magenkatarrhe, besonders leicht bei Branntweintrinkern wegen der grösseren Concentration des Alkohols in dem benutzten Getränk. Biertrinker dagegen bleiben in der Regel von solchen Leiden verschont, wenigstens soweit der Alkoholgehalt des Bieres in Betracht kommt, und erfreuen sich deshalb im Gegensatz zu jenen meist einer guten Ernährung.

Das Chloroform fällt namentlich die Globulinsubstanzen und, wie es scheint, das Myosin, denn bei der Einspritzung in die Arterien einer Extremität erzeugt es Muskelstarre (Kussmaul). Der Aether coagulirt Eieralbumin. Das Verhalten des Paraldehyds und der übrigen hierher gehörenden Stoffe ist noch unbekannt.

Die leicht flüchtigen Substanzen dringen rasch in die Gewebe ein und wirken in Folge dessen, gleichsam als Fremdkörper in molecularer Form, mehr oder weniger stark reizend. Darauf beruht die Anwendung der ätherischen und spirituösen Flüssigkeiten als Waschungen und Einreibungen zur Erzielung einer mässigen, aber nicht ganz oberflächlichen Hautreizung. Die flüchtigen Verbindungen mit höherem Moleculargewicht, z. B Chloroform und Aethylenchlorid, bringen an der Haut eine kurz dauernde, aber intensive sensible Erregung hervor, auf welche

eine Abstumpfung der Empfindlichkeit folgt, und finden deshalb in Form von Linimenten zu Einreibungen und als locale Anästhetica Anwendung. Nach subcutanen Injectionen von Aether an den Extremitäten hat man an letzteren circumscripte Lähmungen, z. B. Radialparalysen, beobachtet. Es handelt sich dabei um eine durch Aetzung verursachte Neuritis oder Degeneration und Nekrose der Nerven.

Früher glaubte man, dass das Chloroform die peripheren sensiblen Nerven unempfindlich mache (Snow u. A.) — Durch Verstäubung entsteht aber bloss eine Kälteanästhesie, zu deren Erzeugung gewöhnlich der Aether benutzt wird. Doch eignen sich für diesen Zweck besser solche leicht flüchtige Stoffe, welche ein geringeres Lösungsvermögen für Wasser haben als der Aether. Denn eine Condensation atmosphärischen Wasserdampfes, durch welche viel Wärme in Freiheit gesetzt und die Abkühlung verhindert wird, erfolgt in um so höherem Masse, je mehr die verstäubte Flüssigkeit Wasser aufzunehmen im Stande ist. Deshalb ist in neuester Zeit an Stelle des Aethers zur Erzeugung einer solchen Kälteanästhesie namentlich bei Neuralgien und bei Einschnitten in entzündete Gewebe das bei 12,5 $^0$ siedende Aethylchlorid in Anwendung gekommen. Auch das bei Temperaturen bis —23 $^0$ gasförmige, im verflüssigten Zustande in metallenen, mit einem Ausströmungshahn versehenen Cylindern in den Handel gebrachte Methylchlorid hat man für diesen Zweck empfohlen. Bei der Anwendung dieser Mittel ist darauf zu achten, dass kein Gefrieren der Gewebe eintritt.

Die heftig reizenden Wirkungen vieler Allyläther, z. B. des Senföls, sowie mancher Aldehyde (Acroleïn), werden von besonderen molecularen Eigenschaften dieser Verbindungen bedingt.

Im Munde und an der Nasenschleimhaut kommen ausser der sensiblen Nervenreizung auch die specifischen Geschmacks- und Geruchsempfindungen in Betracht.

Die Blume oder das Bouquet der Weine, das Arom der Obstarten und Früchte, der Wohlgeruch der als „Parfums" bezeichneten Essenzen hängen von meist noch unbekannten Aethern und Estern der Fettreihe ab. Der gewöhnliche Aethyläther wird als Riechmittel gebraucht und soll belebend und erfrischend wirken. Einen grossen populären Ruf geniesst in dieser Richtung die unter dem Namen Hoffmann's Tropfen bekannte

Mischung von Weingeist und Aether, die man in derselben Absicht auch innerlich gibt.

Auch **das Verhalten und die Schicksale dieser Verbindungen im Organismus** sind nach der Natur der einzelnen Substanzen sehr verschieden. Im Ganzen ist aber nicht viel darüber bekannt.

Der Alkohol wird zum Theil vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, zum Theil unverändert mit dem Harn und durch die Lungen wieder ausgeschieden. Seine Vertheilung im Organismus ist im Wesentlichen eine gleichmässige. In der Regel enthält das Blut grössere Mengen als die Organe, nur zuweilen tritt das umgekehrte Verhältniss ein (Schulinus, 1865). Der Methylalkohol wird im Organismus zu Ameisensäure oxydirt und diese mit dem Harn ausgeschieden (Pohl, 1893).

Das Chloroform verlässt seiner Flüchtigkeit und geringen Löslichkeit in Wasser wegen den Organismus wahrscheinlich zum allergrössten Theil unverändert, und zwar mit der Exspirationsluft. Eigenthümlich ist sein Verhalten zum defibrinirten Blut. Es bewirkt bei Gegenwart von atmosphärischer Luft eine Auflösung der rothen Blutkörperchen (Böttcher, 1862), hemmt ausserhalb des Organismus den Uebertritt des Sauerstoffs vom Oxyhämoglobin auf leicht oxydirbare Substanzen (Bonwetsch, 1869) und bildet mit dem Blutfarbstoff eine eigenthümliche Verbindung. Im lebenden Organismus lassen sich diese Veränderungen des Bluts nicht nachweisen. Auch zahlreiche andere Stoffe dieser Gruppe führen unter den gleichen Bedingungen eine Auflösung von Blutkörperchen herbei.

Das Chloralhydrat wird im Blute nicht in Chloroform umgesetzt, sondern geht in geringer Menge unverändert in den Harn über (L. Hermann und Tomaszewicz, 1874) und erfährt zum Theile eine Zersetzung unter Auftreten von Chloriden (Liebreich, 1869). Anscheinend der grösste Theil findet sich im Harn als Trichloräthylglykuronsäure (v. Mering, 1882; Külz, 1882).

Bei Vergiftungen mit Jodoform enthielt der Harn wenig an Alkali gebundenes Jod, dagegen reichliche Mengen organischer, jodhaltiger Verbindungen (Harnack und Gründler, 1883), welche nach Versuchen an Thieren aus gepaarten Glykuronsäuren zu bestehen scheinen.

Das Urethan geht weder unverändert in den Harn über, noch lassen sich im letzteren besondere Derivate desselben nach-

weisen, so dass seine Umwandlung im Organismus in Harnstoff, wie es von vorne herein erwartet werden durfte, unzweifelhaft erscheint (Baldi, 1887).

Ueber die Schicksale des Sulfonals im Organismus ist man noch im Unklaren. Wahrscheinlich treten im Harn Sulfosäuren auf (vergl. Smith, 1893). —

**Der allgemeine Charakter der Wirkungen aller dieser Stoffe auf das Centralnervensystem** besteht darin, dass von vorne herein, ohne vorausgehende Erregung, nacheinander die Functionsfähigkeit des Gehirns, Rückenmarks und der Medulla oblongata erst vermindert und allmälig ganz vernichtet wird. Auch die Reflexerregbarkeit wird von vorne herein herabgesetzt und zuletzt ganz aufgehoben. Durch diese Wirkung unterscheidet sich die Alkoholgruppe sehr wesentlich von der des Morphins, welches in grösseren Gaben die Reflexerregbarkeit erhöht, in kleineren wenigstens nicht vermindert.

Die Reihenfolge, in der die einzelnen Functionsgebiete jener Organe ergriffen werden, ist nicht für alle Stoffe die gleiche. Im Allgemeinen wird zuerst die Empfindlichkeit gegen äussere Reize und Eindrücke, ausgenommen schmerzhafte Eingriffe, abgestumpft, dann geht die Herrschaft über die willkürlichen Bewegungen immer mehr verloren und es gerathen die geistigen Thätigkeiten durch das Prävaliren ungeordneter Vorstellungen in Unordnung, ein Zustand, der sich äusserlich häufig als psychische Aufregung und auch durch heftige Bewegungen kundgiebt, jedoch mit einer directen Erregung irgend welcher Functionen nichts zu thun hat. Darauf vermindert sich der allgemeine Muskeltonus, der Körper erschlafft, die Sinnesempfindungen schwinden und das Bewusstsein erlischt (Narkose), wobei traumartige Vorstellungen noch einige Zeit fortdauern und sich zuweilen an Menschen, aber auch an Hunden, durch laute Aeusserungen kund geben. Zuletzt hören auch diese Reste psychischer Thätigkeit auf und die Reflexe verlieren sich vollständig.

Bemerkenswerth ist, dass bei chloralisirten Kaninchen der Diabetesstich völlig unwirksam bleibt, während der Kohlenoxyddiabetes an Hunden auch während der Chloralnarkose zu Stande kommt (F. Eckhard, 1880).

Die Gefässe des Gesichts, der Haut und wahrscheinlich der Gehirnoberfläche beginnen in Folge verminderter Erregbarkeit der centralen Ursprünge ihrer Nerven schon sehr frühe sich zu erweitern. Die Körperoberfläche, namentlich das

Gesicht, erscheint daher im Anfang der typischen Alkohol- und Chloroformwirkung häufig turgescent und geröthet und behält dieses Aussehen bis in die höheren Grade der Narkose. Dann erschlaffen auch andere Gefässgebiete und zwar mehr oder weniger leicht, indem die einzelnen Stoffe in dieser Beziehung verschieden stark wirken, und auch die Stärke der Herzcontractionen erfährt eine Verminderung und zwar ebenfalls durch manche Stoffe in höherem Grade als durch andere. —

Charakteristisch ist für die typische Wirkung der zur Alkohol- und Chloroformgruppe gehörenden Substanzen, dass unter den Theilen des Centralnervensystems das Respirationscentrum am spätesten ausser Thätigkeit gesetzt wird. Der Tod tritt regelrecht durch Stillstand der Athembewegungen ein. Die Unterschiede, welche die verschiedenen narkotisch wirkenden Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirkung untereinander zeigen, sind im Wesentlichen quantitativer Natur, haben aber für die Praxis eine grosse Bedeutung. Man muss in dieser Richtung vor allen Dingen die Halogenverbindungen von den halogenfreien Substanzen unterscheiden.

In der regelrechten **tiefen Chloroformnarkose,** der vollständigen Anästhesie, wie sie am Menschen für praktische Zwecke, namentlich zur Unterdrückung der Schmerzempfindung bei chirurgischen Operationen durch Einathmen der Chloroformdämpfe hervorgerufen wird und ohne Gefahr für das Leben selbst längere Zeit unterhalten werden kann, sind schliesslich die Empfindungen, das Bewusstsein, die willkürlichen und reflectorischen Bewegungen geschwunden, der ganze Körper ist durch den Verlust des Muskeltonus erschlafft, die Pupillen enger, selbst am atropinisirten Auge weniger weit, die Respirationsbewegungen verlangsamt, aber regelmässig, die Zahl der Herzcontractionen geringer, diese selbst aber bleiben längere Zeit hindurch noch kräftig. Man hat Fälle beobachtet, in denen die Pulsfrequenz auf 40—44 Schläge in der Minute herabging (Snow, 1848 und 1858).

Sehr erheblich und beachtenswerth sind die Wirkungen des Chloroforms auf das Gefässsystem. Bei Menschen macht sich eine Erweiterung der kleinen arteriellen Gefässe zuerst im Gesicht bemerkbar, wodurch dieses meist deutlich, oft sogar sehr erheblich geröthet erscheint. An Kaninchen tritt schon zu Anfang der Narkose wie nach Sympathicusdurchschneidung eine hochgradige Füllung der Ohrgefässe ein, die aber bei elektrischer

Reizung des Halssympathicus während der Narkose wieder eng werden (Scheinesson, 1868). Allmälig verlieren auch andere Gefässgebiete ihren Tonus und in der tiefsten, länger andauernden Narkose sind die Gefässwandungen vollständig erschlafft. Diese Erschlaffung hängt von einer Lähmung der Gefässnervenursprünge im Centralnervensystem ab, ist also eine Theilerscheinung der Narkose. Indess ist dabei wohl auch eine directe lähmende Wirkung des Chloroforms auf die Muskulatur oder die Nervenendigungen in der Wandung der kleinsten Arterien mitbetheiligt. Die Capillaren dagegen werden direct nicht beeinflusst, es entstehen deshalb beim Chloroformiren niemals Capillarhyperämien, wie nach Arsenik und anderen Giften. —

Am Herzen erfahren in den höheren Graden der Chloroformwirkung die motorischen Ganglien, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, eine Verminderung ihrer Functionsfähigkeit, also auch eine Art Narkose, und werden schliesslich vollständig gelähmt, eine Wirkung, die an Fröschen leicht zum diastolischen Herzstillstand führt, an Säugethieren und beim Menschen regelmässig zur Abschwächung, zuweilen aber auch zum Aufhören der Herzthätigkeit Veranlassung giebt.

In Folge dieser Herzschwäche und der Gefässerweiterung sinkt der Blutdruck in den Arterien während der Chloroformirung continuirlich. Doch ist er unmittelbar nach dem Erlöschen der Reflexe und namentlich des Cornealreflexes zwar niedriger als normal, aber doch noch so hoch, dass die Circulation nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

Erst bei weiterer Inhalation der Chloroformdämpfe und nach längerer Dauer der tiefen Narkose erfolgt das Sinken des arteriellen Druckes in rascherem Tempo. Das Gesicht wird blass, die Haut kühl, weil weniger Blut an die Körperoberfläche gelangt. Dabei erscheint das Bild der Blutdruckcurve verschieden, je nachdem bei den einzelnen Individuen mehr die Gefässerschlaffung oder die Herzschwäche prävalirt. Ist die Gefässerweiterung eine sehr hochgradige, während das Herz noch verhältnissmässig kräftig arbeitet, wie man es bei Hunden meist beobachtet, so kann schliesslich der Arteriendruck auf einen so geringen Betrag herabgehen, dass die Manometercurve sich nur um ein Geringes über die Abscisse erhebt. Dabei aber erzeugt jede der stark verlangsamten Herzcontractionen eine hohe Pulselevation, weil die gänzlich erschlaffte Arterienwand durch die Blutwelle weit leichter und stär-

ker ausgedehnt wird, als die gespannte Wandung bei hohem Druck. Im letzteren Falle wird statt der starken Ausdehnung der Gefässwand das rasche Abfliessen des Blutes nach den Venen begünstigt. Die pulsatorischen Druckschwankungen bei erschlaffter Gefässwand gleichen denen, welche A. Fick (1882) in der Aorta beobachtet hat.

Bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformnarkose werden die Athemzüge immer langsamer und lassen sich auf reflectorischem Wege kaum noch beeinflussen, bleiben aber auch nach dem Eintritt der tiefsten Narkose noch ganz regelmässig. Wenn mit der hochgradigen Erniedrigung des Blutdrucks Kreislaufsstörungen eintreten, so nimmt die Respirationsfrequenz, wie bei der Erstickung, wieder zu. Zum Schluss hat die Athmung einen agonischen Charakter und kommt zum Stillstand, bevor das Herz zu schlagen aufgehört hat.

Dieser regelmässige Verlauf der Narkose kann durch mancherlei Umstände verändert und unterbrochen werden, und seit der Einführung des Chloroforms in die Praxis hat seine Anwendung immer wieder **Todesfälle** herbeigeführt. Die Ursache derselben lässt sich nicht in allen Fällen sicher übersehen, und deshalb sind die Angaben und Meinungen darüber trotz der eingehendsten Untersuchungen und Verhandlungen auch gegenwärtig noch getheilt.

Es kommt vor, dass der Tod ganz plötzlich gleich beim Beginn der Chloroformeinathmung eintritt. Derselbe ist meist auf einen Respirationsstillstand zurückzuführen, der die Folge eines Reflexes ist, welcher durch die Reizung der Nasenschleimhaut und der Respirationswege seitens der Chloroformdämpfe ausgelöst wird. Ganz unfehlbar tritt dieser Stillstand bei Kaninchen ein, geht aber bei einiger Vorsicht von selbst vorüber und ist deshalb ungefährlich. Beim Menschen wird sein Eintritt durch den Willen beschränkt oder verhindert. Nur bei schwächlichen Individuen kann jener Reflex zugleich Respirationsstillstand und tödtliche Ohnmacht verursachen.

Die oben erwähnte Thatsache, dass bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformirung zunächst die Respiration zum Stillstand kommt und darauf erst das Herz seine Schläge einstellt, ist durch zahlreiche Versuche an Thieren zuerst von einzelnen Autoren, dann von einer Commission in Paris (1855), ferner von einer englischen Commission (1864) und zuletzt an zahlreichen Thierarten, darunter auch Affen, von den englischen

„Hyderabad Chloroform Commissionen" in Indien (1889 und 1890) auf das sicherste festgestellt. Dennoch kommt es sowohl an Menschen wie an Thieren vor, dass der Tod während der Chloroformirung durch Herzstillstand herbeigeführt wird. Sibson (1848) war der erste, welcher auf diesen als Todesursache hinwies; ihm schlossen sich Snow (1848), Gosselin (1848), Robert (1853) u. A. an. Gegen diese Auffassung wurde besonders auf Grund der erwähnten Thierversuche von verschiedenen Seiten, namentlich von der Pariser Commission (1855) Widerspruch erhoben, und die Discussion darüber dauert zum Theil noch gegenwärtig fort.

Inzwischen war mit Hilfe des Kymographions an Thieren das Sinken des Blutdrucks beim Chloroformiren zuerst von Lenz (1853) beobachtet und dann von Brunner (1854), Gall und Vierordt (1856) und mittelst des Hämatodynamometers von einer Commission der chirurgischen Gesellschaft in London (1864) bestätigt worden. Lenz, Brunner und Gall constatirten auch eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Sinken des Blutdrucks wurde von einer Abschwächung der Herzthätigkeit abhängig gemacht. Scheinesson (1868) zeigte dann zuerst, auf Grund von Beobachtungen am Kaninchenohr und nach Versuchen mit Halsmarkdurchschneidung und Aortenklemmung, dass an dem Zustandekommen der Blutdruckverminderung sowohl eine Abschwächung der Herzthätigkeit als auch eine Erweiterung der arteriellen Gefässe in Folge der Verminderung des centralen Gefässnerventonus betheiligt ist. Spätere, von verschiedenen Autoren ausgeführte Versuche über das Verhalten der Kreislaufsorgane unter dem Einfluss des Chloroforms und anderer dieser Gruppe angehörender Substanzen haben den angeführten Thatsachen nichts Wesentliches hinzugefügt, indem entweder die letzteren bloss bestätigt oder die selbstverständlichen Folgen jener Veränderungen durch besondere Versuche geprüft werden.

Diese Wirkungen des Chloroforms auf Herz und Gefässe sind es, welche an Menschen und Thieren oft ganz plötzlich den Tod herbeiführen. Einen solchen Herzstillstand beobachtet man zuweilen an Hunden, wenn diese Thiere beim Chloroformiren sehr ungeberdig sind, heftige Bewegungen machen, mit lauter Stimme bellen und dabei selbst nach dem Eintritt der Betäubung forcirte Athembewegungen ausführen, und wenn man in solchen Fällen, um den Eintritt der Narkose zu beschleunigen, concentrirte Choroformdämpfe einathmen lässt. Aehnliche Erscheinungen der Auf-

regung mit verstärkter Respiration kommen auch an Menschen vor. Sind in diesen Fällen die eingeathmeten Chloroformdämpfe sehr concentrirt, so gelangen mit einem Mal grosse Mengen der Substanz in das Lungenblut und von da in das linke Herz. Das letztere stellt in Folge dessen zuweilen seine Thätigkeit plötzlich ein, bevor das Anästheticum weiter befördert ist und einen höheren Grad der Narkose hervorgebracht hat. In dieser Weise ist ein Theil der in der Literatur verzeichneten Todesfälle durch Chloroformiren zu Stande gekommen.

Steht das Herz einmal still, so vermag die künstliche Respiration allein die Asphyxie nicht zu beseitigen, weil wegen der mangelnden Circulation das Chloroform aus dem Herzen nicht fortgeschafft, die Causa nocens also nicht beseitigt werden kann. Ein längere Zeit fortgesetzter, rhythmisch ausgeübter Druck auf den Brustkorb, durch welchen eine abwechselnde Entleerung und Füllung des Herzens herbeigeführt wird, ist das wirksamste Mittel zur Wiederbelebung. Es muss aber beim Chloroformiren von vorne herein darauf geachtet werden, dass nur genügend mit Luft verdünnte Dämpfe eingeathmet werden, damit das Chloroform in kleinen Mengen das linke Herz passirt und Zeit findet, sich im Organismus gleichmässig zu verbreiten.

Aber auch bei der gewöhnlichen Art der Einathmung kann bei Menschen der Tod durch primären Stillstand des Herzens eintreten, wenn die Muskulatur des letzteren durch Verfettung, Dilatation oder andere Veränderungen geschwächt ist. Längere Chloroformirung verursacht an verschiedenen Thierarten auch direct eine fettige Entartung innerer Organe, namentlich der Leber und des Herzens (Ungar, 1887; Stommel, 1889; Strassmann, 1889; Ostertag, 1889).

Die genannten und andere, die Circulation und Respiration beeinträchtigenden Momente sind als eine verhältnissmässig häufige Veranlassung des Chloroformtodes anzusehen.

In Schwächezuständen und bei sehr lange fortgesetzter Narkose während schwerer operativer Eingriffe kann gleichzeitig die Erschlaffung der Gefässe und die Abschwächung der Herzthätigkeit und der Respiration so stark werden, dass der Tod einfach durch Collaps eintritt. Dabei zeigt die Respiration wenigstens an Thieren zuweilen die Erscheinungen des Cheyne-Stokes'schen Phänomens. Selbst wenn in diesen Fällen nach dem Aufhören der Respiration die Herzbewegungen noch fortdauern,

so sind sie doch so schwach, dass von einer nennenswerthen Circulation nicht mehr die Rede sein kann.

Noch zahlreiche andere, aber allerdings weniger gefährliche Vorkommnisse können den regelmässigen Verlauf der Chloroformnarkose unterbrechen. Dahin gehören Erbrechen und verstärkte Bronchialsecretion, die von einer localen Reizung der betreffenden Schleimhäute durch das mit dem Speichel verschluckte Chloroform und durch seine eingeathmeten Dämpfe abhängen. Die zuweilen beobachteten Contracturen und die Steifheit der Muskeln, die sich bis zu ausgebildeten Krämpfen steigern können (Pitha, 1848), sowie eine aussergewöhnliche Kälte und Blässe der Haut (Flourens, Sedillot, 1848) und endlich Albuminurie sind als zufällige Folgen der oben besprochenen Circulationsstörungen anzusehen. Das Auftreten von Eiweiss im Harn in vereinzelten Fällen hat wahrscheinlich die gleiche Genese, wie bei der experimentellen Albuminurie, die Schreiber (1885) an Menschen durch Compression des Thorax hervorbrachte.

Zahlreiche andere gechlorte Verbindungen, die den geeigneten Siedepunkt haben, sind an Stelle des Chloroforms zur Erzeugung einer tiefen Narkose in Anwendung gezogen worden, darunter besonders das Methylenchlorid, $CH_2Cl_2$, (Siedep. 41—42°), das Aethylenchlorid (Siedep. 85°), und Aethylidenchlorid (Siedep. 57,5°). Sie haben sich in der Praxis nicht eingebürgert, ohne dass sich dafür ein rationeller Grund angeben lässt, weil sie eine sachverständige experimentelle Untersuchung noch nicht erfahren haben.

Das **Aethylbromid** (Siedep. 38—39°), welches schon von Robin (1851) gerühmt wurde und neuerdings in die deutsche Pharmakopöe aufgenommen ist, weicht in seinen Wirkungen von dem Chloroform derartig ab, dass die Abstumpfung gegen schmerzhafte Eingriffe früher als nach jenem sich einstellt, dass aber die Respiration fast gleichzeitig mit dem Erlöschen der Reflexe zum Stillstand kommt, während der Blutdruck weniger stark sinkt, als nach Chloroform. Deshalb darf die Bromäthylnarkose, die noch häufiger unregelmässig verläuft, als die Chloroformnarkose, nicht bis zum Erlöschen des Bewusstseins und der Reflexe fortgeführt werden. Vielleicht kommt bei der Wirkung dieser Verbindung in Folge einer Abspaltung auch der Bromcomponent in Betracht.

Weit weniger als namentlich die gechlorten Substanzen,

wirken die halogenfreien Verbindungen lähmend auf Herz und Gefässe und bedingen deshalb nicht so grosse Gefahren wie jene.

Von diesen kommt in praktischer Hinsicht fast ausschliesslich der **Aethyläther** (Siedep. 35°) in Betracht und er verdient in der That den Vorzug, den ihm besonders die Amerikaner bei chirurgischen Operationen vor dem Chloroform einräumen. Mehrere Tage hindurch täglich stundenlang anhaltende Aethernarkosen schädigen im Gegensatz zu länger dauernden Chloroformnarkosen das Befinden von Thieren nicht im mindesten und auch die Organe erleiden keine degenerativen Veränderungen (Selbach, 1894). Doch hat der Aether den Nachtheil, dass durch ihn die Narkose weit schwieriger zu Stande kommt, als durch Chloroform, weil die eingeathmete Luft unter sonst gleichen Verhältnissen procentisch mehr als das Doppelte an Aetherdampf als an Chloroformdampf enthalten muss.

Dieser Procentgehalt lässt sich nach den Versuchen berechnen, die Snow (1848 und 1858) in der Weise ausführte, dass er Thiere unter eine Glasglocke brachte und dann in der letzteren gewogene Mengen von Chloroform und Aether verdunsten liess. Die vollständige Narkose trat ein, wenn die Luft in der Glocke 1,6 Vol. % Chloroformdampf oder 3,6 Vol. % Aetherdampf enthielt. Dreser (1893) untersuchte in verschiedenen Momenten der Aethernarkose an Menschen die Zusammensetzung der Luft in dem Raume zwischen einer Inhalationsmaske und dem Gesicht des Inhalirenden und fand in dieser Luft, abgesehen von zwei Minima, im Durchschnitt von 12 Bestimmungen 3,7 Vol. % Aetherdampf, also genau dieselbe Menge, wie sie aus den Versuchen von Snow berechnet wurde.

Kronecker und Ratimoff (1884) narkotisirten Thiere in der Weise, dass sie ein, mittelst eingestellter Hähne nach bestimmten Verhältnissen hergestelltes Gemenge von reiner und mit Chloroformdämpfen gesättigter Luft in die Trachea einbliesen. Sie fanden, dass die Thiere, gleichmässig narkotisirt, viele Stunden lang lebten, wenn das Gemisch auf 100 Liter Luft 5—6 ccm oder 7,5—9,0 g Chloroform, entsprechend 1,4—1,7 Vol. % Chloroformdampf enthielt, also die gleiche Menge wie in den Versuchen von Snow. Bei einem höheren Gehalt trat Athemstillstand ein, bei einem niedereren war die Narkose unvollständig.

In späteren Versuchen dagegen gelangten Kronecker und Cushny (1891) zu dem Resultat, dass schon 1,2—1,5 ccm oder 1,8—2,25 g Chloroform auf 100 Liter Luft, also 0,34—0,42 Vol. % Chloroformdampf genügten, um schliesslich die Athmung der Thiere zu lähmen. Sicherlich hat in dieser Versuchsreihe die Luft mehr Chloroform enthalten, als nach der Versuchsanordnung angenommen werden musste. Es scheint demnach, dass mittelst dieser Luftstrommethode nicht in allen Fällen der vorausberechnete Chloroformgehalt der Luft erhalten wird.

Spenzer (1894) verfuhr deshalb in der Weise, dass er eine gewogene Menge Aether in ein grosses, mit Luft gefülltes und nur wenig Sperrwasser enthaltendes Doppelcylinder-Gasometer verdunsten liess, ein bekanntes Volum dieses Gemisches durch ein Verbrennungsrohr leitete und aus der Menge der gebildeten Kohlensäure den Aethergehalt der Luft berechnete. Der letztere war stets weit geringer, als die Berechnung aus der zugesetzten Aethermenge verlangte.

Diese Versuche von Spenzer ergaben in Uebereinstimmung mit Snow und Dreser, dass die Narkose vollständig ist und viele Stunden lang ohne Gefahr für das Leben des Thieres unterhalten werden kann, wenn die eingeathmete Luft 3,2—3,6 Vol. % Aetherdampf enthält. Bei einem Gehalt von 4,5 Vol. % tritt die Narkose rascher ein, Herzschläge und Athmung sind verlangsamt; bei 6 Vol. % erfolgt in 8—10 Minuten Athemstillstand. In der tiefsten Narkose fand Pohl (1891) im Blute und im Gehirn 0,04—0,05 Gewichtsprocente Chloroform oder, das letztere in Dampfform vertheilt gedacht, 0,8—1,0 Vol. %.

Diese Art des Narkotisirens, bei welcher aus einem Gasometer ein Gemenge von Luft mit 3,4—3,6 Vol. % Aetherdampf oder 1,5 Vol. % Chloroformdampf eingeathmet wird, würde am Menschen die Unsicherheiten und Gefahren der Narkose beseitigen oder sehr wesentlich vermindern und wird sich voraussichtlich auch praktisch durchführen lassen.

Auch der Aether erschlafft die Gefässe in Folge des Nachlasses des centralen Gefässnerventonus, eine Wirkung, die Hand in Hand mit der Narkose geht. Da aber beim Eintritt dieser Gefässveränderung das Herz noch völlig kräftig arbeitet und von Seiten der erschlafften Gefässe einen geringeren Widerstand findet, so steigt die Frequenz seiner Schläge und das Pulsvolum wird grösser, so dass auch in der tiefen Narkose bei nahezu unverändertem Blutdruck die Arterien bei jedem Pulsschlag stärker gefüllt werden, als vorher. Diese Erscheinungen hat man als Zunahme der Pulsstärke gedeutet (Englische Chloroformcommission von 1864; Bruns und Holz, 1890).

Eine besondere Rücksicht auf die Erniedrigung des Blutdrucks ist beim Anästhesiren von Schwangeren zu nehmen. Nach Versuchen an trächtigen Kaninchen lässt sich durch eine einfache tiefe Chloroformnarkose ein Absterben der Leibesfrüchte herbeiführen, ohne dass das Mutterthier zu Grunde geht (Runge, 1879). Wird die Narkose mit Vorsicht unterhalten, so dass der Blutdruck nicht so tief herabgeht, so bleiben die Fötus am Leben. In der Schwangerschaft ist der Aether wegen seines geringeren Einflusses auf die Kreislaufsorgane dem Chloroform im Allgemeinen vorzuziehen, obgleich auch durch ihn nicht absolute Gefahrlosigkeit garantirt wird.

In Folge der lähmenden Wirkung auf die Reflexapparate werden in der tiefen, durch Chloroform oder andere Mittel herbeigeführten Narkose tetanische Krämpfe mehr oder weniger vollständig unterdrückt. Die praktische Anwendung des Chloroforms beim Strychnintetanus erfährt aber dadurch eine beachtenswerthe Einschränkung, dass das Strychnin neben dem Tetanus centrale Lähmung verursacht und dass durch den Tetanus das Gefässnervencentrum schliesslich gelähmt wird (Denys, 1885). Da das Chloroform letzteres in derselben Richtung beeinflusst, so kann es die von dieser Seite drohende Gefahr verstärken. —

Von den halogenfreien Kohlenwasserstoffen wurde das aus dem Gährungsamylalkohol oder Fuselöl durch Einwirkung von Zinkchlorid dargestellte **Amylen** (Siedep. 36—38° C.) zuerst von Snow (1856) angewendet. Es entsprach aber nach zahlreichen Versuchen an Menschen und Thieren den Erwartungen nicht. Die Narkose tritt zwar schnell ein (Lutton, 1857), ist aber sehr flüchtig und vorübergehend (Bouisson, 1857) und auch unvollständig (Schuh, 1857). Dazu kommt sein unangenehmer Geruch. In Folge solcher Erfahrungen kam das Amylen bald in Vergessenheit, bis es in neuester Zeit in reinerer Form als **Pental** (Siedep. 38° C.) wieder in Erinnerung gebracht ist (v. Mering, 1887). In seiner Wirkung scheint sich dieses nicht wesentlich von dem Amylen zu unterscheiden. Eine gefahrlose tiefe Narkose lässt sich durch das Mittel nicht herbeiführen. Daher hat man an Menschen nur die leichteren Grade derselben, hauptsächlich bei Zahnextractionen angewandt. Es tritt dabei Betäubung und Schmerzlosigkeit ohne Schwinden der Reflexerregbarkeit, ja ohne Aufhören der Willensäusserungen ein. Ohnmachten und Pulslosigkeit kommen wie bei anderen Narkosen vor. Dagegen verursacht das Pental in eigenartiger Weise leicht krampfhafte Spannung einzelner Muskelgruppen, manchmal sogar förmliche tetanische Krämpfe (Weber, 1892), Opisthotonus oder Trismus, sowie Zittern der Arme und Beine, das sich bis zu klonischen Krämpfen steigern kann (Breuer und Lindner, 1892). Auch Todesfälle sind schon vorgekommen. An Thieren bewirkt das Pental starkes Sinken des Blutdrucks (Kossa und Neumann, 1892; Reysschoot, 1892) und auch die Athmung wird erheblich beeinflusst. Diese Abweichungen von der typischen Wirkung scheinen allen Verbindungen der Amylreihe eigenthümlich zu sein. —

Den gleichen Grundcharakter wie nach den bisher genannten Stoffen hat auch die tiefe Narkose nach Alkohol, die lange anhält und in dieser Beziehung dem Koma gleicht. Nach Methyl-

alkohol folgt an Thieren ein oft Tage lang andauerndes komatöses Stadium (Pohl, 1893), ähnlich wie es an Menschen nach Kohlenoxydvergiftung beobachtet wird.

Auch **als Hypnotica,** d. h. **als Mittel zur Herbeiführung von Schlaf** finden verschiedene Stoffe dieser Gruppe eine ausgedehnte Anwendung. In den schwächeren Graden der narkotischen Wirkung sind die Gehirnfunctionen nicht vernichtet, sondern bloss abgestumpft, und in Folge dessen die Empfänglichkeit für sensible Reize, die Aufmerksamkeit und das Interesse für die Dinge der Aussenwelt und für den Inhalt der eigenen Vorstellungen vermindert. Wenn in diesen Gebieten krankhafte Erregungszustände bestehen, so werden diese beseitigt und hierdurch allgemeine Beruhigung, und, wenn das Bedürfniss dazu vorhanden ist, auch Schlaf erzielt. Da die Stoffe dieser Gruppe zugleich die Reflexerregbarkeit vermindern, so eignen sie sich besonders in solchen Fällen als schlafmachende Mittel, in denen die Schlaflosigkeit nicht bloss von einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der betreffenden Gehirntheile, sondern zugleich von einem Zustand erhöhter Reflexempfindlichkeit (Nervosität) abhängig ist. In dieser Richtung unterscheiden sie sich sehr wesentlich von dem Morphin, welches in grösseren Gaben die Reflexerregbarkeit steigert, in kleineren sie wenigstens nicht vermindert. Dagegen unterdrückt das letztere in weit erheblicherem Grade Schmerzempfindungen als jene.

Die tiefe Narkose lässt sich am sichersten durch Inhalation des Chloroforms und ähnlicher in Wasser unlöslicher, leicht flüchtiger Stoffe hervorrufen, reguliren und rasch wieder aufheben. Als Schlafmittel dagegen eignen sich Verbindungen von dieser Beschaffenheit nicht, weil sie wegen ihrer Flüchtigkeit bei der Application in den Magen zu stark reizen (vgl. S. 18) und nach der Resorption zu rasch ausgeschieden werden. Man wählt daher für diesen Zweck in Wasser lösliche Substanzen, welche sich im Mageninhalt gleichmässiger vertheilen und deshalb nur in verdünntem Zustande mit der Magenschleimhaut in Berührung kommen. Auch ist in Folge dessen die Resorption und die Wirkung eine gleichmässigere und anhaltendere. Diesen Verhältnissen verdankt das **Chloralhydrat** seine grosse Bedeutung als schlafmachendes Mittel. Doch ist seine Anwendung wegen der Wirkungen auf Respiration und Circulation in manchen Fällen mit erheblichen Gefahren verbunden.

Es bedarf oft nur eines geringen Grades der narkotischen Wirkung, um in Fällen von Schlaflosigkeit das Einschlafen zu vermitteln. Ist letzteres erfolgt, so vertieft sich der Schlaf meist von selbst und dauert dann noch fort, selbst wenn in Folge der Ausscheidung oder Umwandlung des angewandten Mittels die Narkose bereits vorüber ist.

Aehnliche Erscheinungen zeigen sich auch in anderen Gebieten, namentlich an den Respirationscentren. Die Erregbarkeit der letzteren wird durch eine schlafmachende Gabe von Chloralhydrat zwar nur um ein geringes vermindert, indessen kann das ausreichend sein, um während des Schlafes nach Art der Vertiefung des letzteren eine so bedeutende Abflachung der Athemzüge herbeizuführen, dass Störungen des Gasaustausches sich einstellen, zumal wenn gleichzeitig in Folge eines ähnlichen Einflusses auf die Gefässnervencentren und auf die motorischen Herzganglien durch Gefässerweiterung und Abschwächung der Herzthätigkeit mangelhafte Circulationsverhältnisse hinzukommen. Diese Folgen der Chloralhydratwirkung sind besonders in solchen Fällen zu beachten, in denen die Energie der Respirations- und Circulationsorgane durch Krankheiten vermindert ist.

In neuester Zeit sind verschiedene Chloralverbindungen als Ersatzmittel für das Chloralhydrat empfohlen und vielfach auch an Kranken versucht worden. Darunter ist das aus wasserfreiem Chloral und Formamid dargestellte Chloralformamid nur deshalb besonders hervorzuheben, weil es in die letzte, 3. Ausgabe der deutschen Pharmakopöe Aufnahme gefunden hat. Es wirkt unsicherer als das Chloralhydrat, hat die gleichen Nachtheile wie das letztere, namentlich in Bezug auf die Circulation und Athmung, ohne irgend einen Vortheil vor ihm voraus zu haben. Das Gleiche gilt von dem im krystallinischen Zustande Ural, in Form der alkoholischen Lösung Somnal genannten Chloralurethan. Die von Heffter (1889) dargestellte Chloralglykose, welche von Hanriot und Richet (1893) Chloralose genannt wird, ist giftiger als das Chloralhydrat und bringt neben der typischen Gruppenwirkung eigenthümlicher Weise in kleinen Gaben Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor (Heffter, 1893).

Auch in diesen leichteren, hypnotisirenden Graden ihrer Wirkung vermindern die halogenfreien Verbindungen weit weniger stark die Erregbarkeit der Respirationscentren, der Gefässnervenursprünge und der Herzganglien als das Chloralhydrat und andere chlorhaltige Substanzen. Sie können daher auch in solchen Krankheiten gebraucht werden, in denen die Anwendung des Chloralhydrats bedenklich erscheint. Von den hierher gehörenden Verbindungen findet der **Paraldehyd** eine ausgedehntere Anwendung. Derselbe ist in Wasser genügend leicht löslich

und wirkt ziemlich stark narkotisch, ohne in schlafmachenden Gaben die Respiration und Circulation zu beeinträchtigen. Er hat aber einen lange anhaltenden unangenehmen Geruch, der manche Kranke noch nach dem Erwachen belästigt und sogar den Eintritt des Schlafes stören kann. Das aus Fuselölamylen durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure dargestellte **Amylenhydrat**, welches eine in 8 Theilen Wasser lösliche klare Flüssigkeit bildet, wirkt zwar recht kräftig hypnotisirend, verursacht aber, wie der Alkohol, leicht einen rauschartigen Zustand mit Kopfweh und Uebelkeit und beeinflusst, wie andere Verbindungen der Amylreihe, die Circulation und Athmung im Allgemeinen weit stärker als der Paraldehyd. Auch ruft es an Hunden und Katzen heftige Aufregung, Krampfzustände und überhaupt schwerere Intoxicationserscheinungen hervor (Harnack u. Herm. Meyer, 1894).

Das **Urethan**, der Carbaminsäure-Aethylester, ist der Repräsentant der stickstoffhaltigen Narkotica der Fettreihe. Es löst sich in allen Verhältnissen in Wasser, Geruch und Geschmack beeinträchtigen seine Anwendung in keiner Weise, doch wirkt es schwächer narkotisch als der Paraldehyd und unterscheidet sich von diesem und von anderen Hypnotica dieser Gruppe ausserdem sehr wesentlich dadurch, dass es vermöge seiner Amidgruppe ($NH_2$) auf die Respirationscentren nicht nur nicht lähmend, sondern im Gegentheil nach Art des Ammoniaks erregend wirkt. Nach den gewöhnlichen Gaben des Urethans tritt indess diese Wirkung wenig hervor. Sie könnte aber der Abflachung der Athemzüge im Schlaf entgegenwirken und in solchen Fällen von Nutzen sein, in denen diese Abflachung die Schlaflosigkeit mitbedingt. Daher ist es bei der Anwendung des Urethans ganz besonders geboten, die Indicationen so scharf wie möglich zu stellen. Die Herzthätigkeit wird selbst durch grosse Gaben nicht im mindesten beeinträchtigt.

Seit einigen Jahren haben namentlich drei Sulfoverbindungen der Fettreihe, das **Sulfonal, Trional** und **Tetronal,** eine ausgedehnte Anwendung als Schlafmittel erlangt. Die Kohlenwasserstoffgruppen finden sich in diesen Substanzen in einer Bindung, die den letzteren eine sehr anhaltende schlafmachende Wirkung verleiht. Dabei werden Circulation und Athmung nicht stärker als durch die halogenfreien Verbindungen beeinflusst, so dass sie in dieser Richtung vortreffliche Schlafmittel sind. Allein es war vorauszusehen, dass die unorganische Sulfogruppe, die im Sulfonal

mehr als 50% der ganzen Verbindung ausmacht, auf den Charakter der Wirkung und auf das Verhalten im Organismus von bedeutendem Einfluss sein werde. Dies haben die bisher mit dem Mittel gemachten Erfahrungen und Versuche hinlänglich erwiesen.

Die schlafmachende Wirkung tritt nach Sulfonal, wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser von gewöhnlicher Temperatur, verhältnissmässig langsam ein, hält dann aber auch viel länger an, als nach anderen Schlafmitteln. Auch nach dem Erwachen am anderen Tage hinterbleibt zuweilen ein Zustand von Schläfrigkeit. Nach grösseren Gaben hat man sogar gefährliche Schlafsucht beobachtet, und an Thieren kann die Betäubung Tage lang fortbestehen. Wegen dieser anhaltenden Wirkung oder Nachwirkung werden in psychischen Krankheiten Depressionszustände zuweilen noch vertieft (C. M. Hay, 1889) und Lähmungserscheinungen verstärkt (Umpfenbach, 1890).

Grössere Gaben von Sulfonal erzeugen namentlich bei längerem Gebrauch leicht Vergiftungserscheinungen, die in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Apathie, Sprachbehinderung, taumelndem Gang mit Störungen des Coordinationsvermögens, Uebelkeit, Erbrechen und Durchfällen bestehen; auch Hautexantheme hat man beobachtet. Bei schweren Vergiftungen stellen sich Bewusstlosigkeit und zuweilen krampfhafte Zuckungen ein, und in einer Reihe von Fällen war der Ausgang ein letaler. Besonders zu beachten ist die zuweilen vorkommende Nierenreizung, die von der Ausscheidung der unzerstörbaren Sulfogruppe abhängig gemacht werden muss. Es kann zu toxischer Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen kommen (Stern, 1894). Die Harnmenge ist in solchen Fällen vermindert und im Harn kann Eiweiss auftreten. Sehr eigenthümlich ist nach der übereinstimmenden Angabe verschiedener Beobachter (Salkowski, 1891; Jolles, 1891; Hammarsten, 1891; Friedenreich, 1892; Quincke, 1892; u. A.) eine zuweilen tief dunkelrothe Färbung des Harns, die von der Gegenwart von Hämatoporphyrin im letzteren abhängt. Nach Versuchen an Kaninchen, welche einige Zeit hindurch Sulfonal innerlich erhielten, entsteht dieses eisenfreie Blutfarbstoffderivat in oberflächlichen Extravasaten der Magenschleimhaut (Stokvis, 1893).

Um die genannten unangenehmen Folgen des Sulfonalgebrauchs möglichst zu vermeiden, empfiehlt Kast (1892), die Gabe von durchschnittlich 2 g für Männer und 1 g für Frauen, auf

einmal oder getheilt genommen, nicht zu übersteigen, und bei längerem Gebrauch Pausen von ein bis mehreren Tagen in der Darreichung eintreten zu lassen. Bei dieser Art der Anwendung soll das Sulfonal ein ungefährliches Mittel sein.

Fast noch wirksamer als das Sulfonal sind das Trional und Tetronal, die sich von jenem in ihrer Zusammensetzung nur dadurch unterscheiden, dass am Kohlenstoffatom beim ersteren das eine, beim letzteren beide Methyle durch die Aethylgruppe ersetzt sind. Hinsichtlich der schädlichen Folgen ihrer Anwendung scheinen sie sich nicht wesentlich von dem Sulfonal zu unterscheiden.

Der gewöhnliche Alkohol, der bekanntlich auch schlaferzeugend wirkt, eignet sich nicht für die Anwendung als regelrechtes Schlafmittel, weil er einerseits die bekannten unangenehmen Nachwirkungen hat, die sogar Gesunden den Genuss der alkoholischen Getränke so oft verleiden, und andererseits neben der Abstumpfung der Empfindungen einen hervorragenden Einfluss auf die psychischen Functionen ausübt und zwar der Art, dass die Vorstellungen in Unordnung gerathen und dann ihrerseits erregend und schlafvertreibend wirken.

Der **Alkohol** dient in Form des Weines vielfach **in erschöpfenden Krankheiten** als Analepticum im Sinne der alten Pathologen, um die Herzthätigkeit zu kräftigen, das Nervensystem zu beleben und die Kräfte im Allgemeinen, insbesondere auch in der Reconvalescenz, zu heben. Man geht dabei von gewissen Erfahrungssätzen aus, ohne die Art und Weise, wie der Erfolg zu Stande kommt, näher zu definiren. Es bleibt z. B. unentschieden, ob der Gebrauch des Weines in der Reconvalescenz die Restitution in gewissen Fällen überhaupt erst ermöglicht oder sie nur beschleunigt, oder ob es sich dabei lediglich um eine Besserung des subjectiven Befindens des Kranken handelt. Man spricht daher nur im Allgemeinen von erregenden, stärkenden und belebenden Wirkungen des Alkohols.

Auch die angenehmen, wenngleich nicht immer wohlthätigen Folgen beim Gebrauch der alkoholischen Getränke als Genussmittel schreibt man gewöhnlich einer erregenden Wirkung des Alkohols zu. Man beruft sich dabei auf die Erscheinungen, die man unter solchen Umständen beobachtet, namentlich auf gewisse Exaltationszustände der psychischen Functionen, wie lautes und vieles Reden und lebhaftes Agiren, ferner auf die Vermehrung der Pulsfrequenz, die Turgescenz und Röthung der Körperoberfläche und des Gesichts sowie auf das erhöhte Wärme-

gefühl. Eine nähere Betrachtung dieser Erscheinungen lehrt indessen, dass sie nur Folgen einer beginnenden Lähmung gewisser Gehirntheile sind.

In der psychischen Sphäre gehen zunächst die feineren Grade der Aufmerksamkeit, des Urtheils und der Reflexion verloren, während die übrigen geistigen Thätigkeiten sich noch im normalen Zustande erhalten. Dies genügt, um das oft eigenartige Gebahren von Personen zu erklären, die unter der Wirkung der alkoholischen Getränke stehen. Der Soldat wird muthiger, weil er die Gefahren weniger beachtet und weniger über sie reflectirt. Der Redner lässt sich nicht durch störende Nebenrücksichten auf das Publikum beängstigen und beeinflussen, er spricht deshalb freier und begeisterter. In hervorragendem Masse wird die Beurtheilung des eigenen Selbst beeinträchtigt. Mancher erstaunt über die Leichtigkeit, mit der er seine Gedanken auszudrücken vermag, und über die Schärfe seines Urtheils in Dingen, die im völlig nüchternen Zustande seiner geistigen Sphäre nur schwer zugänglich sind, und ist dann später selbst über diese Täuschung beschämt. Das trunkene Individuum traut sich auch grosse Muskelkraft zu und erschöpft die letztere durch ungewöhnliche und oft unnütze Kraftäusserungen ohne Rücksicht darauf, dass ihm daraus ein Schaden erwachsen könnte, während der Nüchterne gerne seine Kräfte schont.

Zu den Folgen einer mässigen Alkoholwirkung, die auf den ersten Blick von einer Steigerung psychischer Functionen abhängig gemacht werden könnten, gehört die überraschende Erscheinung, dass das Vermögen, Gewichtsdifferenzen bei Hebung von Gewichten zu unterscheiden, ganz erheblich zunimmt. Dieses Unterscheidungsvermögen oder der Kraftsinn (E. H. Weber) beruht an sich darauf, dass zwischen dem Zeitpunkt, in welchem der Willensimpuls für die Hebung in Thätigkeit tritt, und dem Moment, in welchem das Gewicht sich von der Unterlage abzuheben beginnt, eine gewisse Zeit vergeht und dass das gehobene Gewicht um so schwerer erscheint, je grösser diese Latenzzeit ist und umgekehrt (Jacobj, 1893). Wenn die Latenzzeit, die einem kleineren Gewichtszuwachs oder einer kleineren Gewichtsabnahme entspricht, unter einen gewissen Grenzwerth herabgeht, so hört die Unterscheidung, ob von zwei nacheinander gehobenen Gewichten das eine leichter oder schwerer ist als das andere, auf. Der Alkohol verlängert die Latenzzeiten durch Lähmung centraler Innervationsgebiete, also auch die Latenzzeit kleiner Gewichtsdifferenzen. Daher werden die letzteren unter seinem Einfluss anfangs besser unterschieden, als im normalen Zustande, und dadurch der Anschein einer erregenden Wirkung hervorgebracht. Wenn dann in den nächst höheren Graden der Alkoholwirkung nicht bloss die Fortleitung des Willensimpulses verzögert,

sondern auch die psychischen Functionen stärker gehemmt sind, so nimmt das Unterscheidungsvermögen wieder ab und sinkt allmälig erheblich unter die Norm (Jacobj, 1894).

Einen charakteristischen Zug verleiht dem psychischen Bilde des Trunkenen die mangelhafte Beherrschung der Gemeingefühle. Dadurch entstehen bald Heiterkeit, bald unmotivirte Traurigkeit, bei dem einen Streitsucht und bei einem anderen ungewöhnliche Friedfertigkeit. Doch weiss der Mann von guter Erziehung sich auch in diesen Fällen mehr zu beherrschen als der Ungebildete.

Noch weniger als in der psychischen Sphäre lässt sich an anderen Functionen eine directe Erregung durch den Alkohol nachweisen.

Die Zunahme der Pulsfrequenz, die eine häufige Erscheinung nach Alkoholgenuss ist, hängt gar nicht von der Alkoholwirkung ab, sondern wird durch die Situation herbeigeführt, in der die alkoholischen Getränke gewöhnlich consumirt werden. Sie ist Folge des lebhaften Gebahrens und bleibt nach den bisherigen Untersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers aus (Zimmerberg, 1869). Genaue Messungen, die Von der Mühl und Jaquet (1891) an 8 jungen, gesunden oder reconvalescenten Männern mittelst des Sphygmochronographen ausführten, haben dieses Resultat vollkommen bestätigt und ergaben, dass der Alkohol in Gaben von 30—100 ccm, in Form einer zwanzigprocentigen Mixtur genommen, wenn keine Zwischenfälle, wie Uebelkeit und Brechneigung, eintreten, so gut wie wirkungslos auf das Herz und den ganzen Kreislauf ist. — Die Turgescenz und Röthung des Gesichts wird, wie oben bereits angegeben, durch den Nachlass des Tonus jenes Theils der Gefässnervencentren bedingt, von welchem aus die Gefässe der Haut und des Gesichts innervirt werden. Der vermehrte Blutzufluss zur Körperoberfläche im Verein mit der Abstumpfung der Temperaturempfindung veranlassen ein Gefühl behaglicher Wärme, wenn in Folge niederer Aussentemperatur vorher eine Kälteempfindung lästig war. Also auch diese Wirkung des Alkohols, die von den Bewohnern kälterer Gegenden ganz besonders geschätzt wird und die der Laie am leichtesten als Folge einer Erregung aufzufassen geneigt ist, hängt nur von lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Gebiete ab.

Wenn sich demnach eine direct erregende Wirkung des Alkohols an keinem Organe nachweisen lässt, so darf man auch

die wohlthätigen Folgen seines Gebrauches am Krankenbett nicht von einer solchen abhängig machen. Zwar finden sich im Wein, der dabei in erster Linie in Frage kommt, unbekannte Aetherarten, die sich vermuthlich nicht genau wie der Alkohol verhalten. Dennoch lässt sich mit genügender Sicherheit annehmen, dass sie in dieser Richtung keine Abweichungen von den analogen Verbindungen zeigen werden. Die Weinsorten, denen man eine stärkere aufregende Wirkung zuschreibt, die, wie man zu sagen pflegt, ins Blut gehen, bewirken, ähnlich dem Amylnitrit, von vorne herein eine starke Erweiterung der Gefässe des Gesichts und wohl auch der Gehirnhäute. Damit hängen die als Erregungsvorgänge gedeuteten Erscheinungen zusammen.

Etwas Anderes ist es um die Frage, wie die wohlthätigen und heilsamen Folgen der Anwendung des Weines in Krankheiten, namentlich bei Herzschwäche, auf Grund einer lähmenden Wirkung seiner Bestandtheile zu erklären sind. Die Antwort auf diese Frage ist schwierig zu finden, weil man es lediglich mit empirischen Sätzen zu thun hat, die keinen Aufschluss über die Natur des Zustandes geben, der durch die Wirkung des Weines beseitigt wird.

Wenn die gesunkene Herzthätigkeit „gehoben" werden soll, so weiss man in der Regel nicht, welche krankhaften, der Herzschwäche zu Grunde liegenden Veränderungen den Angriffspunkt der Wein- oder Alkoholwirkung bilden. Es kann ein Gefässkrampf, welcher der Entleerung des Herzens einen grossen Widerstand entgegensetzt, durch die lähmende Wirkung der Weinbestandtheile auf die Gefässnerven beseitigt oder die Blutvertheilung im Allgemeinen in günstiger Weise verändert werden. In anderen Fällen handelt es sich vielleicht um die Verminderung eines zu starken Tonus der Hemmungsnerven des Herzens oder um die Linderung eines Reizzustandes der motorischen Herzganglien, der, wie die elektrische Reizung, die Pulsationen frequent und oberflächlich macht. Eine directe Erregung des Herzmuskels durch den Alkohol hat sich bisher experimentell nicht nachweisen lassen (Maki, 1884).

Von einer Anregung und Verstärkung der Empfindungen und einzelner psychischer Functionen bei Kranken wird wohl Niemand einen besonderen Nutzen erwarten. Man sucht im Gegentheil diese Gebiete, die sich gewöhnlich in einem Zustand erhöhter Empfindlichkeit befinden, vor jeder Erregung möglichst zu schützen und hält daher auf das sorgfältigste alle stärkeren Reize der Aussenwelt vom Kranken fern. Diese Bemühungen werden durch die gelinde Narkose unter-

stützt, die der Weingenuss herbeiführt, wenn es sich dabei auch nur um eine geringe Abstumpfung der erhöhten Empfindlichkeit handelt. Wie die Ruhe belebend und erfrischend wirkt, so kann der Wein durch Begünstigung der Bedingungen für dieselbe den gleichen Erfolg haben, obgleich er keine Thätigkeit direct anregt. Von dieser beruhigenden Wirkung auf das Nervensystem hängt auch die Bedeutung der alkoholischen Getränke bei ihrem Gebrauch im gewöhnlichen Leben ab. Doch dauert diese wohlthätige Wirkung nicht lange und muss immer wieder von Neuem hervorgerufen werden, zumal da nach ihrem Aufhören ein verstärkter Zustand von „Nervosität" zu folgen pflegt.

Endlich ist die Bedeutung des Weines als reines Genussmittel auch in Krankheiten nicht hoch genug anzuschlagen. Es erscheint sogar zweifelhaft, ob er in anderer Weise, z. B. subcutan beigebracht, in allen Fällen die gleiche oder überhaupt eine belebende Wirkung haben würde. Durch die Empfindungen, die der vom Geruch und Geschmack abhängige Genuss vermittelt, und durch jene allerleichtesten Grade der Narkose werden vermuthlich zahllose reflectorische Vorgänge der verschiedensten Art einerseits veranlasst und andererseits ausser Thätigkeit gesetzt, so dass dadurch allein in Folge der Summirung der Effecte ein gewaltiger Einfluss auf den Ablauf einer Krankheit ausgeübt werden muss.

Die Indication für die Anwendung des Weines als „belebendes, anregendes und stärkendes" Mittel ist eine ganz allgemeine. Wo man in acuten und chronischen Krankheiten eine stärkere Wirkung auf das Nervensystem wünscht, da wählt man die schwereren Südweine, welche 18—22% Alkohol enthalten. In solchen Fällen pflegt man auch subcutane Injectionen von Aethyläther zu machen. Soll der Wein mehr die Bedeutung eines Genussmittels haben, so sind die bouquetreichen deutschen und französischen Roth- und Weissweine mit einem Alkoholgehalt von 10—12% vorzuziehen; die letzteren namentlich in fieberhaften Krankheiten, die ersteren da, wo chronisch-katarrhalische Zustände der Verdauungsorgane eine gelinde adstringirende Wirkung erwünscht erscheinen lassen.

Während früher der Gebrauch der alkoholischen Getränke, selbst der des Weines, in acuten fieberhaften Entzündungskrankheiten für schädlich galt, wurde in neuerer Zeit der Alkohol in Form des Branntweins und Cognacs von englischen und

französischen Aerzten bei der Behandlung von Lungenentzündungen und bei Gelenkrheumatismus vielfach empfohlen. Um ein Fiebermittel handelt es sich dabei nicht, wie man öfters angenommen hat. Denn aus den zuerst von Duméril und Demarquay (1848), dann namentlich von Lallemand, Perrin und Duroy (1860), von Perrin (1864), von Buchheim und Sulzynski (1865), S. Ringer und Rickards (1866) und später von zahlreichen anderen Experimentatoren, wie Bouvier (1869, 1772), Obernier (1869), Mainzer (1870), an gesunden und fiebernden Menschen und an Thieren ausgeführten Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Körpertemperatur und die Wärmebildung lässt sich mit Sicherheit schliessen, dass der Alkohol keine Wirkung auf die normale oder fieberhafte Körpertemperatur im Sinne eines Antipyreticums der Chinin- oder Antipyringruppe ausübt. Nach grösseren Gaben, namentlich wenn sie eine stärkere Narkose hervorbringen, sinkt zwar die Körpertemperatur recht bedeutend, doch ist dies hauptsächlich eine Folge der allgemeinen Narkose, in welcher auch das Vermögen der Wärmeregulation vermindert und schliesslich fast aufgehoben wird. Schwer betrunkene Personen, die im Freien liegen bleiben, können in Folge dessen bei wenig niederen Aussentemperaturen geradezu erfrieren, bei welchen normale Menschen ohne Schaden, ja ohne von der Kälte überhaupt zu leiden, schlafen dürfen. Wenn also der Alkohol auch kein Fiebermittel ist, so kann doch ein Glas starken Branntweins, unmittelbar nach schweren Verwundungen gereicht, durch die Abstumpfung des Empfindungsvermögens und der Reflexempfindlichkeit gelegentlich grossen Nutzen stiften und besonders auf das subjective Befinden der Kranken von wohlthuendem Einfluss sein.

Der Aether, der seit den Zeiten Fr. Hoffmanns (1732) gewohnheitsgemäss auch gegenwärtig gegen Collapszustände gebraucht wird, kann in solchen Fällen durch einen rauschähnlichen Zustand, den er hervorbringt, den Anschein einer belebenden Wirkung erwecken.

Bei der sogenannten **chronischen Alkoholvergiftung** handelt es sich nicht um eine eigentliche Vergiftung, sondern um krankhafte Veränderungen der Gewebe, die auch nach der Ausscheidung des Alkohols aus dem Organismus fortdauern. Abgesehen von den acuten und chronischen Katarrhen des Magens und Darmkanals, bestehen sie hauptsächlich in Verfettungen und

Bindegewebswucherungen. Sie sind als Folgen einer andauernden nutritiven Reizung solcher Organe anzusehen, welche, wie die Leber und die Nieren, von dem im Blute circulirenden Alkohol zumeist betroffen werden. Bei Pferden und Hunden in tiefer Narkose betrug die Menge des Alkohols in der Leber in einzelnen Versuchen mehr als 0,6 % (Schulinus, 1865). Auch die Erkrankungen des Centralnervensystems bei dem chronischen Alkoholismus sind auf solche oder andere nutritive Störungen zurückzuführen. Mässige Mengen von Alkohol können täglich ein ganzes Menschenalter hindurch genossen werden, ohne dass solche Gewebsveränderungen als Folgen auftreten.

**Auch auf Parasiten und Fäulnissorganismen** üben die Stoffe dieser Gruppe eine energische Wirkung aus. Niedere, mit einem Nervensystem ausgerüstete Thiere, z. B. Insecten, werden narkotisirt, einfache Protoplasmagebilde getödtet. Man hat früher den Methylalkohol (Lippmann, 1834) und in neuerer Zeit das Chloroform gegen Bandwürmer empfohlen und angewendet. Doch können sie durch locale Reizung des Magens schaden und gelangen auch nicht tief genug in den Darm hinunter, um eine sichere Wirkung zu verbürgen.

Abgesehen von der auf Wasserentziehung beruhenden conservirenden Wirkung des concentrirten Alkohols sind die hierher gehörenden Stoffe auch direct starke Antiseptica. Fleisch, welches Augend (1851) in festverschlossenen Flaschen aufbewahrte, in die einige Tropfen Chloroform gegossen waren, widerstand der Fäulniss vollständig. Tödtet man nach Clemens (1852) Thiere unter einer gut schliessenden Glasglocke mit Chloroformdampf und lässt sie unter der Glocke liegen, so tritt keine Fäulniss ein.

In neuerer Zeit hat namentlich das Jodoform bei der chirurgischen Wundbehandlung eine ausgedehnte Verwendung gefunden. Es erzeugt keine typische Narkose, sondern eine schwerere Form der Geistesstörung, deren Symptome in Unruhe, Beängstigung, Kopfschmerz, Zittern, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Gedächtnissschwäche, Delirien, Hallucinationen, Melancholie und Tobsucht bestehen. An Thieren verursacht es nach innerlichen Gaben geringe allgemeine Anästhesie und Schlaf, krampfhafte Contracturen der Extremitäten und Tetanus. Nach grossen Gaben treten Erbrechen, dysenterische Stühle, Albuminurie und Hämaturie ein (Rummo und Vulpian, 1883). Es wirkt auch stark lähmend auf das Herz, namentlich auf die motorischen

Ganglien desselben, ähnlich wie der, Jodal genannte, Monojodaldehyd, dessen Verhalten am Froschherzen genauer untersucht ist (Harnack und Witkowski, 1879).

Die antiseptischen Eigenschaften theilt das Jodoform mit den übrigen Halogenverbindungen dieser Gruppe. Doch wird vermuthlich die Wirkung durch abgespaltenes Jod in bedeutendem Masse verstärkt. Dieser Umstand, sowie die Schwerlöslichkeit und geringe Flüchtigkeit des Jodoforms bedingen seine Bedeutung als locales Antisepticum, das in Form von Streupulvern in Mengen applicirt werden kann, die für einen längeren Zeitraum zur Desinfection ausreichen. Von Wunden aus wird es zwar langsam, aber bei übermässiger Anwendung an ausgedehnten Localitäten in genügenden Quantitäten resorbirt, um die angegebenen schweren Vergiftungserscheinungen hervorzubringen. Diese hängen von dem Jodoform selbst ab, während die zuweilen beobachteten Exantheme auf das abgespaltene und im Blute in Form von Alkali- oder Albuminverbindungen enthaltene Jod zurückzuführen sind. Nach längerem Gebrauch von Jodoform an Geschwürflächen hat man das Auftreten von Blut, Eiweiss und Fibrincylindern im Harn beobachtet.

Statt des Jodoforms wird neuerdings als Antisepticum auch das Tetrajodpyrrol oder Jodol ($C_4HJ_4N$) und das haltbarere Coffeïn-Jodol angewendet. Ersteres ist ein hellgelbes, krystallinisches, sich fettig anfühlendes, in Wasser sehr wenig lösliches, geruch- und geschmackloses Pulver und soll ebenso stark antiseptisch wie das Jodoform wirken, ohne giftig zu sein. Zahlreiche andere jod- und chlorhaltige Verbindungen, darunter das in Wasser unlösliche Metachloral ($C_4HCl_3O_2$), namentlich aber eine grössere Anzahl von Jodverbindungen der aromatischen Reihe sind bereits für den gleichen Zweck von der Industrie hergestellt worden.

In neuester Zeit ist von den Stoffen der Alkohol- und Chloroformgruppe der Formaldehyd (HCHO) unter dem Namen Formol oder Formalin seiner stark antiseptischen Wirkungen wegen in den Vordergrund getreten. Er kommt gegenwärtig in Form einer wässerigen Lösung von 40 % in den Handel und unterdrückt noch in einer Verdünnung von 1 : 50000 jede Entwickelung von Bakterien (Wortmann, 1894). Auf Milzbrandbacillen wirken Lösungen von 1:1000 (Stahl, 1893), ja sogar von 1:25000, auf Diphtheritisbacillen solche von 1 : 400 (Trillat, 1892) völlig sterilisirend.

### 1. Erfrischungsmittel, Analeptica der alten Pathologen.

1. Spiritus, Weingeist. Enthält 91—92 Vol. % Aethylalkohol. Spec. Gew. 0,830—0,834.

2. **Spiritus dilutus**, verdünnter Weingeist. Enthält 67,5—69,1 Vol. % Alkohol. Spec. Gew. 0,892—0,896.

3. Spiritus e Vino, Franzbranntwein, Cognac. Destillationsproduct des Weines; wird aber wohl nur selten ächt zu beschaffen sein. Enthält 46—50 Gew. % Alkohol.

4. **Vinum**, Wein. Deutsche und ausländische, weisse und rothe, namentlich auch süsse Weine aus dem Safte der Traube.

5. **Spiritus aethereus**, Aetherweingeist, Hoffmannstropfen. Aether 1, Weingeist 3. Gaben innerlich: 1,0—2,0; subcutan: 0,5—1,0.

6. Aether aceticus, Essigäther. Siedep. 74—76° C. In 10 Wasser löslich.

### 2. Schlafmittel, Hypnotica.

7. **Paraldehydum**, Paraldehyd. Farblose, eigenthümlich unangenehm riechende Flüssigkeit, welche sich in dem 8fachen Volum Wasser (12: 100) löst und beim Erwärmen dieser Lösung sich zum Theil daraus wieder ausscheidet. Anwendung in Form der wässrigen Lösungen mit verschiedenen Geschmacks- und Geruchscorrigentien. Gaben als Schlafmittel 3—4 g —**5,0**!, täglich **10,0**! Wenn die kleineren Gaben nicht Schlaf herbeiführen, so thun es in der Regel auch die Maximalgaben der Pharmakopöe nicht.

8. Amylenum hydratum, Amylenhydrat, tertiärer Amylalkohol. Farblose, brennend schmeckende, in 8 Wasser (12: 100) lösliche Flüssigkeit. Gaben 1,0—2,0—**4,0**!, täglich **8,0**!

*9. **Urethanum**, Urethan, Carbaminsäure-Aethylester ($NH_2$—CO—O—$C_2H_5$). In Wasser in allen Verhältnissen lösliche, sich fettig anfühlende, schwach ätherisch riechende Krystalle. Gaben als Schlafmittel 1,0—3,0 g in wässriger Lösung. Grössere Mengen wirken in der Regel nicht stärker schlafmachend.

10. **Sulfonalum**, Sulfonal $(CH_3)_2{=}C{=}(SOOC_2H_5)_2$. Farblose, geschmack- und geruchlose Krystalle, die sich in 500 kaltem und 15 heissem Wasser lösen. Gaben 1,0—3,0—**4,0**!, täglich **8,0**! Die Maximalgaben der Pharmakopöe sind schädlich und daher zu vermeiden.

11. **Chloralum hydratum**, Chloralhydrat, Trichloraldehydhydrat. Bei 58° schmelzende, in Wasser sehr leicht lösliche Krystalle. Gaben 1,0—**3,0**!, täglich **6,0**!

12. Chloralum formamidatum, Chloralformamid. Farblose, in 20 Wasser lösliche Krystalle. Gaben **4,0**!, täglich **8,0**!; überflüssig (vergl. S. 32).

### 3. Betäubungsmittel, Anästhetica.

13. **Aether**, Aether, Aethyläther (Schwefeläther). Siedep. 34—36° C. Spec. Gew. 0,724—0,728. Entzündet sich ungemein leicht in der Nähe einer Flamme und explodirt, in Dampfform mit Luft gemischt. Gaben innerlich: 0,1—0,5—1,0; subcutan: 0,5—1,0.

14. **Chloroformium**, Chloroform. Siedep. 60—62° C. Spec. Gew. 1,485—1,489. Es darf beim Schütteln mit Wasser an dieses keine Salzsäure

abgeben und concentrirte Schwefelsäure binnen einer Stunde nicht bräunen. Eine eigenartige, bei den jetzigen Präparaten selten vorkommende Zersetzung unter dem Einfluss des Lichtes ist leicht an dem Auftreten des erstickend riechenden Chlorkohlenoxyds ($CCl_2O$) zu erkennen. Dieses Gas bildet sich auch neben Salzsäure regelmässig, wenn im geschlossenen Raume in der Nähe grösserer Flammen bedeutendere Mengen von Chloroform verdunsten, wie es z. B. das Operiren bei Gaslicht erfordert. Kunkel konnte es neuerdings (1890) unter diesen Bedingungen nicht nachweisen. — Als Verunreinigungen kommen insbesondere die gechlorten Producte der Methan- und Aethanreihe in Betracht. Doch wirken sie selber wie das Chloroform. Nur das Tetrachlormethan ($CCl_4$) wäre nicht zu vernachlässigen, weil es stärker lähmend auf das Herz wirkt als das Chloroform (Simpson, 1866, u. A.). Sein Nachweis kann auf den Siedepunkt (77°), das specifische Gewicht (1,629) und die Unveränderlichkeit beim Behandeln mit Kalilauge gegründet werden.

Die Maximalgaben der Ph. Germ. III., **0,5**! täglich **1,0**!, sind überflüssig, weil die innerliche Anwendung zwecklos ist und leicht schädlich werden könnte (vergl. S. 41).

15. **Aether bromatus**, Aethylbromid. Farblose, ätherisch riechende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit. Siedep. 38—40° C.

### 4. Desinfectionsmittel, Antiseptica.

*16. **Formaldehydum**, Formol, Formalin. Ameisensäure-Aldehyd; HCHO. Stechend riechende Flüssigkeit, welche 40—45% des gasförmigen Formaldehyds in Wasser gelöst enthält. (Vergl. S. 42.) Auch das krystallinische, in Wasser fast unlösliche Trioxymethylen $(HCHO)_3$ wirkt stark antiseptisch.

17. **Jodoformium**, Jodoform. Gelbe in Wasser unlösliche, unangenehm riechende Krystallblättchen. Gaben innerlich bis **0,2**!, täglich **1,0**!

18. Benzinum Petroleï, Petroleum depuratum. Die zwischen 55—75° C. siedenden Bestandtheile des Petroleums.

## 2. Gruppe des Amylnitrits.

Zu dieser Gruppe gehören die Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe, von denen der Aethylester in dem Spiritus Aetheris nitrosi enthalten ist. Die Wirkung dieser Verbindungen hängt im Wesentlichen von der salpetrigen Säure ab. Die von Kohlenwasserstoffgruppen bedingte Narkose tritt in den Hintergrund, während der lähmende Einfluss auf die kleineren arteriellen Gefässe, namentlich der Haut, ein ausserordentlich mächtiger ist.

Eine hervorragendere praktische Bedeutung hat gegenwärtig nur der Amylester, das sogenannte Amylnitrit. Das gebräuchliche käufliche Präparat besteht aus α- und β-Amylnitrit und enthält ausserdem Isobutylnitrit, welches stärker auf die Gefässe wirkt als das reine, aus der α- und β-Verbindung bestehende Amylnitrit (Dunstan und Cash; L. Brunton und Bokenham, 1888).

In einer Menge von wenigen Tropfen eingeathmet, verursacht das käufliche Amylnitrit bei Menschen, besonders wenn sie dazu disponirt sind, eine flammende Röthe und ein lebhaftes Hitzegefühl im Gesicht. Es sind Folgen eines verstärkten Blutzuflusses, und dieser hängt, wie bei den Stoffen der vorigen Gruppe, von einer durch Lähmung der betreffenden Gefässnervencentren bedingten hochgradigen Gefässerweiterung ab. Eine Erregung gefässerweiternder Nerven als Ursache dieser Erscheinung anzunehmen liegt kein Grund vor. Gleichzeitig mit denen des Gesichts sind auch die arteriellen Gefässe der Gehirnoberfläche erweitert (Schüller; Jolly und A. Schramm, 1874).

Diese Gefässwirkung bleibt zunächst auf die genannten Localitäten beschränkt und ist von einer starken Zunahme der Pulsfrequenz und einem klopfenden Gefühl in den Arterien begleitet. Es handelt sich bei der ersteren Erscheinung um eine lähmende Wirkung auf die centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern, so dass der Effect ein ähnlicher ist, wie nach der Vagusdurchschneidung an Hunden: Zunahme der Pulsfrequenz und Steigerung des Blutdrucks. — Bald beginnt indess bei weiterer Zufuhr von Amylnitrit, wie Versuche an Thieren ergeben, der Blutdruck zu sinken, weil auch in anderen Gebieten die arteriellen Gefässe allmälig eine Erweiterung erfahren und schliesslich vollständig erschlaffen. Auch nach vorheriger Halsmarkdurchschneidung kann durch das Mittel noch ein weiteres Sinken des Blutdrucks herbeigeführt werden, so dass ausser der Lähmung der Gefässnervenursprünge auch eine directe Wirkung auf die Gefässwandungen zur Erschlaffung der letzteren beiträgt, während ein Einfluss auf das Herz als Ursache der Drucksenkung ausgeschlossen zu sein scheint (L. Brunton, 1869).

Eine Abnahme der Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven und der Skeletmuskeln lässt sich an vergifteten Thieren nicht nachweisen (Wood, 1871), dagegen werden die Muskeln sowohl bei directer Application des Amylnitrits (Wood, 1871), als auch bei der Einwirkung seiner Dämpfe (Pick, 1874) gelähmt.

Die übrigen Vergiftungserscheinungen an Menschen und höheren Thieren bestehen in Schwindel, leichter Narkose, beschleunigter und erschwerter Respiration und Convulsionen. Bei subcutaner Injection treten an Kaninchen reichliche Mengen von Zucker im Harn auf (F. A. Hoffmann, 1872). Gleichzeitig entwickeln sich an vergifteten Thieren tiefgreifende Verände-

rungen des Blutes, die davon abhängen, dass das Amylnitrit im Organismus unter Freiwerden von salpetriger Säure zersetzt wird, und dass letztere eine Umwandlung des Hämoglobins der Blutkörperchen in Methämoglobin verursacht. Der Tod wird in Folge dieser Blutveränderung herbeigeführt.

Das Blut nimmt eine chokoladebraune Färbung an, verliert die Fähigkeit, Sauerstoff einerseits zu binden und andererseits leicht abzugeben, und liefert braune Blutfarbstoffkrystalle, welche das Spectrum des Nitritblutes zeigen (Gamgee, 1868). Diese Veränderungen, die ohne Zerstörung der Blutkörperchen auftreten, beruhen auf einer durch die salpetrige Säure bedingten Bildung von Methämoglobin, welches bei schwächeren Vergiftungen nach einiger Zeit wieder in das Oxyhämoglobin zurückverwandelt wird (Giacosa, 1879). Auch jene braunen Krystalle bestehen vermuthlich aus Methämoglobin, das seitdem krystallisirt erhalten ist (Hüfner, 1882).

Die Methämoglobinbildung im Blute wird nicht nur durch oxydirende, sondern auch durch reducirende sowie durch zahlreiche weder oxydirende noch reducirende Stoffe veranlasst (Dittrich, 1891) und ist deshalb noch ganz räthselhaft. Am leichtesten tritt sie nach solchen Giften auf, welche auf den Blutfarbstoff einwirken, ohne das Stroma der Blutkörperchen zu verändern (Dittrich, 1891).

Die Wirksamkeit der verschiedenen Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe auf Blutdruck und Puls ist nicht bei allen die gleiche. Diese Verschiedenheit hängt nicht von der Kohlenwasserstoffgruppe ab, sondern von der Leichtigkeit, mit der die einzelnen Ester in salpetrige Säure und den betreffenden Alkohol zerfallen (Cash und Dunstan, 1891).

Nach dem Vorgange von Richardson, Gamgee und Brunton hat man die energische gefässerweiternde Wirkung des Amylnitrits in einer Anzahl von Krankheiten zu verwerthen gesucht, die man mit einem Gefässkrampf in ursächlichen Zusammenhang zu bringen pflegt, darunter besonders Angina pectoris, nervöses Asthma, Hemikranie und Epilepsie. Die Anwendung erfolgt gewöhnlich in der Weise, dass 3—5 Tropfen auf ein Tuch geträufelt und vom Patienten inhalirt werden.

Was den Heilerfolg des Mittels in den genannten Krankheiten betrifft, so bleibt derselbe entweder völlig aus oder ist ein ganz unsicherer. Doch hat man Fälle von Angina pectoris beobachtet, in denen das Amylnitrit den quälenden Schmerz regelmässig zu stillen vermochte oder sein Auftreten verhinderte, wenn es vor dem Anfall inhalirt wurde. Dieser Erfolg blieb auch dann nicht aus, wenn die eingeathmeten Mengen so gering waren, dass sie keinerlei sichtbare Erscheinungen hervorriefen (Hay, 1883).

Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter wirken in derartigen Fällen von Angina pectoris **die salpetrigsauren Salze**, von denen meist das Natriumnitrit angewendet wird, ebenso günstig wie das Amylnitrit. In einem längere Zeit hindurch beobachteten typischen Falle dieser Krankheit trat nach 0,80—0,10 g reinem Natriumnitrit der günstige Erfolg, ohne jede merkliche andere Wirkung, noch sicherer ein und war anhaltender, als in demselben Falle bei Anwendung vom Amylnitrit (Hay).

Auch wenn man von dieser Uebereinstimmung in therapeutischer Beziehung und von der Methämoglobinbildung absieht, zeigen die Wirkungen der salpetrigsauren Salze eine auffallende Aehnlichkeit mit denen des Amylnitrits und der Salpetrigsäure-Ester im Allgemeinen. Das salpetrigsaure Kalium verursachte an Menschen Zunahme der Pulsfrequenz, zuweilen leichte Fluxionen zum Gesicht und Wärmegefühl in demselben, Gefühl von Völle im Kopf und von Klopfen in den Schläfenarterien (W. Mitchell und Reichert, 1880). Warmblüter werden nach Natriumnitrit schlaff und schläfrig, liegen regungslos auf der Seite oder wanken taumelnd wie nach Aufnahme eines Narkoticums umher (Binz, 1880). Gaben von 0,3—0,6 g Natriumnitrit erzeugten an Kranken schwere Vergiftungserscheinungen, die aber zum grossen Theil von der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin abhingen (S. Ringer und W. Murrel, 1883).

Die Salpetersäure-Ester wirken nicht schmerzstillend bei Angina pectoris, mit Ausnahme des Amylesters. Selbst dem Amylchlorür fehlt dieser günstige Einfluss nicht (Hay). Die Wirkungen des Amylnitrits insbesondere auf die Gefässe scheinen demnach von beiden Componenten, der salpetrigen Säure und dem Amyl, abzuhängen.

Zu dieser Gruppe kann ferner das **Nitroglycerin** gerechnet werden, welches am Gefässsystem die gleichen Erscheinungen hervorbringt, wie das Amylnitrit und deshalb wie dieses bei Angina pectoris empfohlen und mit Erfolg angewandt wurde (Murrel, 1879). Im Organismus wird ein Theil der Salpetersäure des Nitroglycerins zu salpetriger Säure reducirt (Hay). Der letzteren ist daher die Wirkung auf die Gefässe und der schmerzstillende Einfluss in jenem Leiden sowie die Methämoglobinbildung an vergifteten Thieren (Hay, 1883) zuzuschreiben.

An Menschen bringt das Nitroglycerin Pulsbeschleunigung, Gefühl von Klopfen in den Schläfenarterien und im Kopfe, auch Fluxion zum Gesicht und Hitzegefühl in demselben hervor. Ein

hervorstechendes Symptom selbst der leichtesten Grade der Nitroglycerinvergiftung ist der Kopfschmerz, welcher gepaart mit Uebelkeit und bisweilen mit Kolikschmerzen öfters schon in Folge des Einathmens von Dynamitstaub oder der Resorption des Nitroglycerins von der Haut beim Hantiren mit diesem Sprengstoff eintritt.

Auch das **Hydroxylamin** ($NH_2 . OH$) verursacht sehr leicht Methämoglobinbildung, indem aus ihm im Blute ebenfalls salpetrige Säure entsteht (Raimondi und Bertoni, 1882). Im Uebrigen wirkt es wie das Ammoniak; es ruft unabhängig von der Methämoglobinbildung erst krampfhafte Zustände und darauf Lähmung des Centralnervensystems hervor.

1. **Amylium nitrosum**, Amylnitrit, Salpetrigsäure-Amylester. Gelbliche, eigenartig erstickend riechende Flüssigkeit, die sich am Licht leicht unter Auftreten von salpetriger Säure zersetzt und daher zur Bindung der letzteren über einigen Krystallen von Kaliumtartrat aufbewahrt werden soll.

2. Spiritus Aetheris nitrosi, versüsster Salpetergeist. Kein einheitliches Präparat; überflüssig.

*3. Nitroglycerinum, Glycerintrinitrat, fälschlich Nitroglycerin genannt. Gelbliches, durch Stoss und Schlag heftig explodirendes Oel. Gaben: 0,5 mg, steigend bis 5 mg (0,005 g) alle 3—4 Stunden, in 1% alkoholischer Lösung, mit Wasser verdünnt.

### 3. Gruppe des Ammoniaks und der Ammoniakbasen der Fettreihe.

Bei den Ammoniakbasen der Fettreihe, z. B. dem Trimethylamin, tritt die Bedeutung der Kohlenwasserstoffgruppen (vergl. S. 17) völlig zurück gegenüber einer Wirkung, die der des Ammoniaks, aus welchem diese Basen durch Substitution hervorgehen, in jeder Beziehung an die Seite zu stellen ist. Da dieselben ausserdem, soweit sich das nach den bisherigen Untersuchungen schliessen lässt, im Organismus unter Auftreten von Ammoniak zersetzt werden und auch keine praktische Bedeutung erlangt haben, so genügt es, hier bloss auf die Wirkungen des letzteren als ihrer Muttersubstanz etwas näher einzugehen.

Das Ammoniak ist eine gasförmige, starke Base, die rasch in die Gewebe eindringt und deshalb an allen Applicationsstellen eine heftige entzündliche Reizung und Aetzung hervorbringt. Seine wässrigen Lösungen dienen in Form verschiedener Präparate als locale Reizmittel, von denen in einem besonderen Abschnitt die Rede sein wird.

Nach der Aufnahme genügender Mengen von Ammoniak erfahren verschiedene Gebiete des Nervensystems ebenfalls eine intensive Reizung. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die letztere in ähnlicher Weise wie die locale Reizung durch das im Blute kreisende kohlensaure Ammon verursacht wird, also keine eigentliche specifische Nervenwirkung ist.

Im Organismus wird das Ammoniak unter Betheiligung der Kohlensäure bei Säugethieren und Fröschen in Harnstoff, bei Vögeln und Schlangen in Harnsäure umgewandelt. Bei Hunden tritt nach innerlichen Gaben von Ammoniumcarbonat, die eben noch vertragen werden ohne den Magen zu schädigen (10 bis 20 g täglich), keine nachweisbare Wirkung auf das Nervensystem ein. Es erscheint daher sehr zweifelhaft, ob eine solche Wirkung am Menschen nach den gewöhnlichen arzneilichen Dosen überhaupt in Frage kommt. Auch mit der Urämie hat das Ammoniak nichts zu thun.

Nach den Versuchen von Petroff (1862) u. A. mit Injection von Ammoniumcarbonat in das Blut von Hunden kann man annehmen, dass die Ammoniakmenge, welche gleichzeitig im Organismus enthalten sein darf ohne Convulsionen zu verursachen, etwa 0,020 g für 1 kg des Körpergewichts beträgt. Directe Versuche von Marfori (1893) ergaben, dass Hunden für 1 kg Körpergewicht bei continuirlicher Einspritzung in einer Stunde 0,030 g $NH_3$ in Form des Carbonats oder reichlich 0,060 g $NH_3$ als weinsaures oder milchsaures Salz in das Blut gebracht werden können, ohne dass Vergiftungserscheinungen auftreten, weil diese Mengen in dem Masse, als sie zugeführt werden, auch die Umwandlung in Harnstoff erfahren. Kaninchen vertragen unter denselben Verhältnissen nur 0,020 $NH_3$ als Carbonat und kaum mehr als 0,030 g als Lactat oder Tartrat. Freies Ammoniak dagegen bewirkt, wenn es auf einmal in das Blut gelangt, bei Kaninchen schon in Gaben von 0,01—0,015 g Tetanus und Tod (Funke und Deahna, 1874).

Die Injection grösserer Mengen von wässrigem Ammoniak oder Ammoniumcarbonat in das Blut oder unter die Haut verursacht an Säugethieren in Folge der Erregung der Medulla oblongata und des Rückenmarks beschleunigtes Athmen und Respirationskrampf, mit Tetanus gepaarte Convulsionen, Beschleunigung oder Verlangsamung der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (Blake, 1841; Böhm und Lange, 1874; Funke und Deahna, 1874).

Die Ammoniakpräparate, mit Einschluss des Salmiaks, dienen bei innerlichem Gebrauch gegenwärtig nur noch als expectorirende Mittel. Wahrscheinlich veranlasst das in den Bronchien in kleiner Menge im freien Zustande oder als Carbonat

ausgeschiedene Ammoniak eine Absonderung flüssigen Schleims, wodurch die Entfernung desselben durch Husten und Räuspern erleichtert wird. Nach der Injection von Ammoniumcarbonat unter die Haut oder in das Blut von Kaninchen und Katzen finden sich in der Exspirationsluft allerdings nur zweifelhafte Spuren von Ammoniak (Schiffer, 1872; Boehm und Lange, 1874; Binet, 1893), doch enthält das Lungensecret vielleicht mehr davon.

Eine günstige Wirkung des Ammoniaks bei äusserlicher und innerlicher Anwendung gegen Schlangenbiss und Bienen- und Scorpionenstiche ist durch keinerlei Thatsachen beglaubigt.

1. Liquor Ammonii caustici, wässrige Ammoniaklösung; enthält 10% $NH_3$.

2. Liquor Ammonii acetici, Spiritus Mindereri; enthält 15% Ammoniumacetat. Gaben 2,0—10,0, täglich bis 50,0; besonders als Zusatz zu den schweisstreibenden Thees beliebt.

3. Liquor Ammonii anisatus, anishaltige Ammoniakflüssigkeit. Ammoniaklösung 5, Anisöl 1, Weingeist 24; enthält 1,66% $NH_3$. Gaben 0,2—0,5 = 5—15 Tropfen, mehrmals täglich; als Expectorans bevorzugt.

4. Ammonium carbonicum, Ammoniumcarbonat. Weisse, krystallinische, nach Ammoniak riechende, in 4 Wasser lösliche Masse. Gaben 0,5—1,0 stündlich, in Pulvern oder Lösung; überflüssiges Präparat.

5. Elixir e succo Liquiritiae, Brustelixir. Anishaltige Ammoniakflüssigkeit 1, Süssholzsaft 1, Fenchelwasser 3. Gaben theelöffelweise, als Expectorans.

### 4. Gruppe der Blausäure.

Unter Blausäure versteht man die wasserhelle Lösung des gasförmigen Cyanwasserstoffs in Wasser. Der letztere entsteht aus den Cyaniden durch Einwirkung von Säuren und aus dem, in den bitteren Mandeln sowie in den Kernen und anderen Theilen der verschiedenen Obstarten enthaltenen Amygdalin, welches bei Gegenwart von Wasser durch die Fermentwirkung des Emulsins in Blausäure, Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Zucker gespalten wird. Im freien Zustande oder locker in Glykosidform gebunden findet sich die Blausäure in reichlichen Mengen in verschiedenen, in Niederländisch-Indien wachsenden, der Familie der Aroideen angehörenden Pflanzen, namentlich Lasia- und Pangium-Arten. Ein einziger Baum des Pangium edule enthielt nicht weniger als 350 g Cyanwasserstoff (Gresshoff, 1890). —

Die Blausäure ist zwar ein Universalgift für alle Organismen des Thier- und Pflanzenreichs und wirkt deshalb auch gährungs- und fäulnisswidrig (Fiechter und Miescher, 1875), allein an

höheren, namentlich warmblütigen Thieren, führt sie den Tod lediglich durch Lähmung nervöser Functionsgebiete herbei.

Die erste toxikologische Untersuchung der Blausäure hat Fontana (1781) mit dem Kirschlorbeerwasser ausgeführt. Das Vorkommen von Blausäure in dem letzteren und im Bittermandelöl wiesen aber erst Boehm (1802), Schrader (1802) und Ittner (1809) nach. Die grosse Giftigkeit der künstlichen Blausäure und den ungemein raschen Verlauf der Vergiftung stellte zuerst Ittner (1809) durch Versuche an Thieren fest. Er meint, dass eine grössere Gabe fast so schnell wie der Blitz tödten würde. In der That sind gegenwärtig Fälle bekannt, in denen bei Menschen nach dem Verschlucken grosser Mengen von Blausäure der Tod in 2—5 Minuten erfolgte.

An Säugethieren verursacht die Blausäure zunächst eine heftige Erregung verschiedener Functionsherde des verlängerten Marks, namentlich des Respirations- und sogenannten Krampfcentrums, aber auch der centralen Ursprünge der herzhemmenden Fasern des Vagus und der Gefässnerven. Heftige Convulsionen mit erschwertem, krampfhaftem Athmen sind die nächsten Folgen dieser Erregung, welche dann rasch in eine Lähmung der genannten Theile übergeht. Einer solchen unterliegen auch, aber weniger leicht, die motorischen Ganglien des Herzens, während die Muskulatur des letzteren bis zum Tode erregbar bleibt. Der letale Ausgang wird durch den Stillstand der Respiration und durch die Abschwächung der Herzthätigkeit herbeigeführt. Doch ist die Wirkung auf die Respiration die vorwiegende. An Kaninchen in der Chloralnarkose verursacht das Einathmen äusserst verdünnten Cyanwasserstoffs sofort eine hochgradige Verstärkung der Respirationsbewegungen und gleich darauf Stillstand derselben.

Mit dem Hämoglobin bildet die Blausäure eine eigenartige, krystallisirbare Verbindung (Hoppe-Seyler, 1867), die zwar Sauerstoff aufzunehmen im Stande ist, seine Abgabe an oxydirbare Substanzen wenigstens ausserhalb des Organismus aber zu verzögern scheint (Gaehtgens, 1868). Diese Verbindung entsteht wahrscheinlich nicht innerhalb der unversehrten Blutkörperchen, und es lässt sich daher die hellrothe, fast arterielle Farbe des Venenbluts mit Blausäure vergifteter Thiere (Cl. Bernard, 1867) damit nicht in Zusammenhang bringen. Diese Färbung ist nur während des Lebens der Thiere vorhanden. Gleich nach dem Tode der letzteren nimmt das Blut wieder ein dunkles Aussehen an. Sicher ist, dass die Wirkung der Blausäure nicht von einer Veränderung des Blutes abhängt, denn sie kommt auch an hämo-

globinfreien Thieren, Crustaceen, Mollusken (Coullon, 1819) und Insecten, obgleich weniger leicht als an Warmblütern, zu Stande.

Wenn man auf blausäurehaltiges Blut methämoglobinbildende Substanzen einwirken lässt, so entsteht anscheinend Cyanwasserstoff-Methämoglobin, welches eine schöne hellrothe Farbe hat (Kobert, 1891).

Die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung sind zu Anfang der Blausäurevergiftung, vor dem Eintritt der Krämpfe, wenig verändert oder gesteigert, später erheblich vermindert (vergl. Gaehtgens, 1868; Geppert, 1889).

Blausäuremengen, die nicht stärkere Giftwirkungen herbeiführen, verhalten sich entweder ganz indifferent oder verursachen bloss Eingenommenheit des Kopfes, Schwindel, ein eigenartiges Gefühl auf der Brust und Kratzen im Halse. Ob die Wirkung, die diesen Erscheinungen zu Grunde liegt, therapeutisch in Betracht kommt, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Für die Anwendung dieses Mittels fehlen gegenwärtig selbst die gewöhnlichen empirischen Indicationen. Das Bittermandelwasser, welches, abgesehen von den bitteren Mandeln, das einzige Blausäurepräparat der deutschen Pharmakopöe bildet, ist in den Fällen seiner Anwendung mehr Geschmackscorrigens als Arzneimittel. Obgleich die Blausäure schon in den kleinsten Gaben eine sehr bedeutende Verstärkung der Respirationsbewegungen verursacht, so kann sie doch in diesem Sinne nicht therapeutisch, z. B. in Collapszuständen, verwendet werden, weil auch nach den geringsten erregend wirkenden Gaben auf die Erregung stets ein lähmungsartiger Zustand folgt.

Das Amygdalin ist an sich völlig unschädlich. Wenn es aber in den Darm gelangt, so wird ein kleiner Theil durch die hier stets vorhandenen Fäulnissorganismen unter Entwickelung von Blausäure gespalten, und diese bedingt dann Vergiftungserscheinungen (Grisson und O. Nasse, 1887). Auch bei der in kürzeren Pausen wiederholten Injection von Amygdalin in das Blut von Hunden tritt Blausäurevergiftung ein (Gréhant, 1890).

An Kaninchen, Katzen und Hunden bringt 1 mg Cyanwasserstoff auf 1 kg Körpergewicht bei subcutaner Injection schwere Vergiftung bis zum Aufhören der Reflexerregbarkeit hervor (Goeppert, 1889), während bei der Einspritzung in das Blut schon weniger als 0,1 mg tödtlich wirkt (Gréhant, 1890).

1. Aqua Amygdalarum amararum, Bittermandelwasser. Weingeistig-wässriges Destillat aus bitteren Mandeln, welches 0,1% Cyanwasserstoff oder wasserfreie Blausäure, CNH, und etwas Benzaldehyd enthält. Gaben 0,5—2,0!, täglich 8,0!

2. Amygdalae amarae, bittere Mandeln.

### 5. Gruppe des Coffeïns.

Diese Gruppe wird von verschiedenen Xanthinderivaten gebildet, unter denen das Coffeïn und Theobromin die wichtigsten sind. Letzteres ist Dimethyl-, ersteres Trimethylxanthin. Verschiedene andere pharmakologisch untersuchte Xanthinabkömmlinge, z. B. das Aethoxy-Coffeïn ($C_5 (O \cdot C_2 H_5) (CH_3)_3 N_4 O_2$), haben bisher keine praktische Bedeutung erlangt. Die Kaffeebohnen enthalten nur Coffeïn; in den Blättern des Theestrauchs findet sich neben diesem in geringer Menge das dem Theobromin isomere Theophyllin.

Die Pflanzen, in denen das Coffeïn und Theobromin, diese beiden zu den stickstoffhaltigen thierischen Stoffwechselproducten in so naher Beziehung stehenden Verbindungen enthalten sind, liefern in allen Gegenden der Erde sehr geschätzte Genussmittel. Die getrockneten Blätter des Theestrauches, die Früchte des Cacao- und Kaffeebaumes beherrschen bekanntlich den Weltmarkt. Die von Cola acuminata stammenden, schon den alten arabischen Aerzten bekannten Gurru- oder Colanüsse werden von den Eingeborenen Binnenafrikas als werthvolles Genussmittel auf Handelswegen weit durch das Innere des Welttheils verbreitet (Schweinfurth). Amerika producirt den theobrominhaltigen Cacao, und neben diesem haben hier die unter dem Namen Yerba Maté oder Paraguaythee bekannten getrockneten Blätter der Ilex paraguayensis und die aus der Paulinia sorbilis bereitete Guaranapaste, in welcher zugleich Coffeïn und Theobromin vorkommen, eine grosse locale Bedeutung. Auch in dem nordamerikanischen Apalachen- und dem südafrikanischen Buschthee, von denen ersterer verschiedenen Ilex-, letzterer mehreren Cyclopiaarten entstammt, findet sich Coffeïn.

Das Coffeïn verursacht einerseits eine hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems, die zum Tetanus führt, und bringt andererseits eine Muskelveränderung hervor, die mit der Wärme- oder Todtenstarre nicht bloss der äusseren Erscheinung (Johannsen, 1869), sondern auch dem Wesen nach identisch zu sein scheint, wenigstens tritt dabei wie bei den letztgenannten Vorgängen eine Zunahme jenes Fermentes ein, durch welches die Fibringerinnung und das Starrwerden der Muskeln vermittelt werden (A. Schmidt und seine Schüler, 1883).

An der Rana esculenta stellt sich zunächst nur ein typischer Tetanus ohne andere Erscheinungen ein. Abgesehen von der längeren Dauer gleicht derselbe völlig dem Strychnintetanus und braucht deshalb hier nicht besonders beschrieben zu werden. Bei der R. temporaria tritt umgekehrt anfangs nur die Muskelveränderung ohne eine Spur erhöhter Reflexerregbarkeit auf.

In den mässigen Graden der Vergiftung gleichen sich diese Unterschiede an beiden Froscharten nach einiger Zeit völlig aus. Die Muskelstarre ist dann weniger ausgeprägt, die Zuckungscurve aber derartig verändert, dass ihr absteigender Schenkel um das 2—3fache verlängert erscheint (Buchheim und Eisenmenger, 1870).

Die Muskelstarre beginnt an der Applicationsstelle und verbreitet sich von da verhältnissmässig langsam, erst auf die benachbarten und dann auf entferntere Organe. Einzelne Muskeln, ja sogar Theile desselben Muskels sind oft schon ganz starr und haben durchgängig oder streckenweise ihre Erregbarkeit verloren, während die benachbarten Partien noch völlig intact erscheinen. — Die Wirkung des Coffeïns auf die contractile Substanz des Muskels ist eine so heftige, dass eine Lösung von 1 Theil desselben in 4000 Theilen Blutserum isolirte Muskelbündel wie siedendes Wasser verändert.

Am Froschherzen macht sich in der Regel nur eine Pulsverlangsamung bemerkbar. Erst nach sehr grossen Gaben zeigt sich eine ähnliche Starre wie an den übrigen Muskeln.

An Säugethieren tritt der Tetanus in den Vordergrund. Doch wird bei der Injection des Coffeïns in das Blut, und zwar bei Kaninchen und Katzen nach 0,08—0,1 g pro kg Körpergewicht (Uspensky, 1868; Johannsen, 1869; Aubert, 1872), bei Hunden schon nach der Hälfte dieser Mengen, der Tod durch Herzlähmung herbeigeführt.

Kleinere Gaben verursachen eine auffallende Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei atropinisirten Thieren nicht ausbleibt, so dass eine Aufhebung der Hemmungswirkung dabei nicht im Spiele sein kann. Auch der Blutdruck wird durch kleinere Gaben in Folge der Erregung der vasomotorischen Centren und des Herzmuskels erhöht. Nach grösseren Gaben sinkt derselbe von vorne herein; zuweilen folgt darauf eine Steigerung (Leven, 1868; Johannsen); in allen Fällen aber ist die Herzthätigkeit unregelmässig, arhythmisch (Johannsen, Aubert), ähnlich wie im letzten Stadium der Digitalinwirkung. Doch ist die Coffeïnwirkung von dieser völlig verschieden.

An Fröschen erhöht das Coffeïn in Gaben unter 1 mg die Summe der bis zum Eintritt der Ermüdung durch Einzelzuckungen geleisteten Arbeit der Muskeln (Kobert, 1881) sowie auch das Maximum der Arbeit einer Einzelzuckung (Dreser, 1890); auch steigert es die Erregkarkeit der Muskeln (Paschkis 1886) und vermehrt die absolute Kraft des Herzens (Dreser, 1887).

Bemerkenswerth ist, dass auch das Kreatin diese Wirkungen auf den Muskel ausübt.

Am Menschen hat man nach innerlichen Gaben von 0,5 bis 0,6 g rauschähnliche Erregungszustände beobachtet, bestehend in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Zittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Gedankenverwirrung, Delirien, schliesslich Schläfrigkeit (C. G. Lehmann, J. Lehmann, 1853, u. A.). In einzelnen Fällen blieben jene Gaben fast ohne Wirkung (C. G. Lehmann, Aubert), und selbst eine Menge von 1,5 g rief keine stärkere Vergiftung hervor (Frerichs, 1846).

Die Erscheinungen seitens des Gefässsystems sind, wie an Thieren, Herzklopfen, Steigerung der Pulsfrequenz und Unregelmässigkeit der Herzthätigkeit.

Das Theobromin wirkt stärker muskelerstarrend, aber weniger krampferregend als das Coffeïn. Der Einfluss auf die Muskelarbeit und die Muskelerregbarkeit ist qualitativ der gleiche wie nach dem letzteren. Auch das Xanthin wirkt in ausgesprochener Weise auf die Muskeln.

Schon vor längerer Zeit hat man mehrfach die Beobachtung gemacht, dass der chinesische Thee und das Coffeïn Harndrang und verstärkte Harnabsonderung hervorzubringen im Stande sind. Beide Präparate sind deshalb in demselben Sinne wie die Digitalis als Diuretica empfohlen worden, und in neuester Zeit hat das Coffeïn bereits eine grosse Bedeutung als harntreibendes Mittel erlangt und verspricht dieselbe in Folge der Begründung einer rationellen Anwendungsweise auch fernerhin in gesteigertem Masse zu behaupten.

Die Erfahrung hat gelehrt, dass das Coffeïn in den verschiedensten Krankheiten die Harnmenge öfters ganz ausserordentlich vermehrt, in manchen Fällen dagegen dieselbe unter anscheinend ganz gleichen Bedingungen gar nicht beeinflusst.

Zur Erklärung dieser unzweifelhaft constatirten diuretischen Wirkung nahm man einen ähnlichen regulatorischen Einfluss des Coffeïns auf das Herz an, wie bei der Digitalis. Allein mit einer solchen Annahme stimmten weder die bekannten Wirkungen des Coffeïns auf das Herz noch eigens angestellte Versuche überein, welche unter keinerlei Bedingungen eine Blutdrucksteigerung nachweisen liessen, von der, wie bei der Digitalinwirkung, die Diurese abgeleitet werden könnte (Maki, 1884). Ausserdem ergaben auch klinische Beobachtungen, dass die Vermehrung der Harnmenge unter Umständen eintritt, unter denen von einer Regulirung der Herzthätigkeit nicht die Rede sein kann (Bronner und Kussmaul, 1886).

Endlich haben eingehende experimentelle Untersuchungen Klarheit in diese Fragen gebracht (v. Schroeder, 1886).

Wird an Kaninchen die aus der Blase entleerte oder direct aus den Ureteren ausfliessende Harnmenge vor und nach der Einverleibung von Coffeïn bestimmt, so findet man dieselbe unter dem Einfluss des letzteren, wie bei den klinischen Beobachtungen, in manchen Fällen ausserordentlich gesteigert, in anderen wenig oder gar nicht verändert. Dieses schwankende Resultat wird dadurch bedingt, dass in Folge der tetanisirenden Wirkung des Coffeïns, ähnlich wie nach Strychnin, die Gefässnervencentren erregt und die Gefässe aller Gebiete und auch der Nieren verengert werden. Hierdurch wird die Blutzufuhr zu den letzteren beeinträchtigt und die Harnsecretion vermindert oder unterdrückt. Das erfolgt aber nicht regelmässig, weil nach kleineren Coffeïngaben die Erregung der Gefässnervencentren von dem Zustand der Erregbarkeit der letzteren abhängig ist und dieser unter verschiedenen Bedingungen sehr ungleich zu sein pflegt. Verhindert man von vorne herein jeden Nerveneinfluss auf die Nierengefässe, indem man die zu den letzteren tretenden Nervenfasern durchschneidet, oder vermindert man durch Chloralhydrat oder Paraldehyd die Erregbarkeit der Gefässnervencentren, so bleibt die Erregung der letzteren durch das Coffeïn und die Verengerung der Gefässe aus, und es erfolgt regelmässig eine Vermehrung der Harnsecretion, die an Kaninchen einige Stunden anhält und auf der Höhe der Wirkung die Harnmenge auf das 30—40fache der normalen steigert. An Hunden gelingt es auch nach Anwendung von Paraldehyd oder Chloralhydrat nicht, durch Coffeïn oder Theobromin eine nennenswerthe Vermehrung der Harnsecretion zu erzielen (v. Schroeder).

Diese Diurese kommt unabhängig vom Blutdruck zu Stande und wird vom letzteren nicht mehr beeinflusst als die normale Harnsecretion. Hieraus lässt sich schliessen, dass das Coffeïn in eigenartiger Weise auf die Epithelien der Harnkanälchen einwirkt und sie zu vermehrter secretorischer Thätigkeit anspornt. Eine mikroskopische Veränderung der Nierenepithelien in Folge der Coffeïndiurese hat sich nicht nachweisen lassen (Baldi, 1892). Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, dass die längere Anwendung grösserer Coffeïnmengen schliesslich zu entzündlichen Veränderungen der Nierenepithelien Veranlassung giebt. Mit der vermehrten Diurese ist bei Kaninchen ein Ueber-

gang von Zucker in den Harn verbunden, wenn die Thiere mit der Nahrung reichlichere Mengen von Kohlehydraten aufgenommen haben (Jacobj, 1895).

Für die praktische Anwendung des Coffeïns ergeben sich aus den geschilderten Thatsachen verschiedene wichtige Regeln. Vor allen Dingen soll eine Gefässverengerung soviel wie möglich verhindert werden. Chloralhydrat und Paraldehyd sind für diesen Zweck ganz passende Mittel. Doch müssen die geeignetsten Gaben derselben empirisch festgestellt werden; ebenso die des Coffeïns. Von letzterem empfiehlt es sich, die kleinsten diuretisch wirksamen Mengen in öfterer Wiederholung anzuwenden.

Da das Theobromin weit weniger tetanisirend als das Coffeïn, dabei aber noch stärker und anhaltender diuretisch wirkt als dieses, so wird es namentlich in Form der leicht löslichen, Diuretin genannten Verbindung mit Natriumsalicylat vortheilhaft statt des Coffeïns gebraucht (v. Schroeder, 1887). Das Aethoxycoffeïn verursacht zwar auch eine beträchtliche Harnvermehrung, führt aber auch in denselben Gaben Tod durch centrale Lähmung herbei (v. Schroeder).

An Hunden geht ein sehr kleiner Theil des resorbirten Coffeïns unverändert in den Harn über, ein bedeutend grösserer etwa 10% betragender Antheil findet sich hier in Form von Monomethylxanthin, der Rest wird im Organismus, jedenfalls unter Bildung von Harnstoff, zersetzt. Bei Menschen enthält der Harn dagegen Dimethylxanthin. An Kaninchen scheint auch Xanthin im Harn aufzutreten (Albanese, 1895).

Was die specielleren Indicationen für die Anwendung dieser Diuretica betrifft, so ist es vortheilhaft, sie bei Herzkrankheiten, in denen die Verminderung der Nierensecretion Folge des niederen arteriellen Blutdruckes ist, mit der Digitalis zu combiniren. Bei Nierenerkrankungen ist die Bedeutung des Coffeïns darin zu suchen, dass der Rest der gesunden Epithelien zu vermehrter Thätigkeit angeregt und der durch die Erkrankung entstandene Ausfall compensirt wird.

Die Bedeutung des Coffeïns und Theobromins in den betreffenden Genussmitteln, Kaffee, Thee und Chocolade, lässt sich auf die geschilderten Veränderungen der Muskeln und des Nervensystems zurückführen. Wenn durch das letztere in Folge körperlicher Ermüdung und Erschöpfung der Willensreiz nur träge zu den Muskeln fortgeleitet wird, und wenn diese nur schwer den

Rest ihrer potentiellen Energie in Arbeit umzusetzen im Stande sind, so beseitigt das Coffeïn einerseits die verstärkten Widerstände im Centralnervensystem, dessen Erregbarkeit es erhöht, und disponirt andererseits die Muskeln, leichter aus dem erschlafften in den verkürzten Zustand überzugehen. Der letztere wird ein dauernder, wenn die Wirkung zu stark ist. Das Mittel braucht dabei weder die Erregbarkeit noch die absolute Leistungsfähigkeit des normalen Muskels zu steigern.

In einer Tasse Kaffeefiltrat aus 16,5 g gerösteter Bohnen sind 0,1 bis 0,12 Coffeïn enthalten und ebensoviel in einer Tasse aus 5—6 g Theeblättern bereiteten Aufgusses (Aubert, 1872). Diese Mengen erscheinen genügend, um jene Grade der Wirkungen herbeizuführen, welche allein wohlthätig sein können; denn nach 0,5—0,6 g treten bisweilen schon Vergiftungserscheinungen ein.

Dann kommen bei der Wirkung des Kaffees und Thees auch gewisse flüchtige Bestandtheile in Betracht. Im ersteren finden sich die beim Rösten entstandenen, aromatisch riechenden brenzlichen Producte, im Thee dagegen, namentlich in den grünen Sorten desselben, die in den Blättern vorgebildeten oder von zugesetzten Blüthen stammenden ätherischen Oele. Sie wirken erregend auf das Gehirn. Zwar wird die normale Function des letzteren durch diese Producte nicht nachweisbar gesteigert, wohl aber vermögen sie Lähmungs- oder Ermüdungszustände dieses Organs zu vermindern und zu beseitigen. Diese Erregung bildet einen Gegensatz zu der Alkoholwirkung, die durch einen Kaffeeaufguss bis zu einem gewissen Grade aufgehoben wird (Binz, 1878). Wie der Alkohol und die zu derselben Gruppe gehörenden Mittel Schlaf herbeiführen, so verscheuchen starker Kaffee und der Aufguss des grünen Thees denselben und können für diesen Zweck als Erregungsmittel gebraucht werden. Bei Märschen und anderen Muskelanstrengungen sind dagegen schwach gebrannter Kaffee und der schwarze, wenig aromatische Thee vorzuziehen.

Die günstigen Erfolge, die man nach der Anwendung des Coffeïns und der Guarana in einzelnen Fällen von Migräne durch Abkürzung des Anfalls eintreten sah, lassen sich um so weniger erklären, als die Natur dieses Leidens noch völlig dunkel ist.

1. **Coffeïnum**, Coffeïn, Caffeïn, Kaffeïn (Theïn). Farblose, in 50 Wasser, sehr leicht als Doppelverbindung mit benzoësaurem und salicylsaurem Natrium lösliche Krystalle. Gaben **0,5!**, täglich **1,5!** als Diureticum, in Form der Doppelverbindungen: Coffeïnum natrio-salicylicum und natrio-benzoïcum.

*2. **Theobrominum**, Theobromin. Krystallinisches, in Wasser wenig lösliches Pulver. Gaben: täglich 2,0—5,0 in Form des **Diuretins** (vergl. S. 57).

## B. Nerven- und Muskelgifte der Pyridin- und Chinolinreihe.

Diese Reihe umfasst hauptsächlich die in den Pflanzen vorkommenden Alkaloïde, deren chemische Constitution fast durchgängig noch unbekannt ist, von denen sich aber mit einiger Sicherheit annehmen lässt, dass sie Abkömmlinge des Pyridins oder Chinolins oder solcher Verbindungen sind, die eine dem Chinolin ähnliche Structur haben. Die Alkaloïde sind Basen, die mit Säuren meist gut charakterisirte Salze bilden. Doch kommt es bei der pharmakologischen Classificirung auf die basischen Eigenschaften nicht an, und diese Reihe enthält daher auch solche Chinolinabkömmlinge, die in dieser Beziehung sich völlig indifferent verhalten.

### 6. Gruppe des Curarins.

Das Curarin ist eine in Wasser sehr leicht lösliche, amorphe Substanz von gelblicher Farbe, welche neutral reagirt und sich mit Säuren nicht zu Salzen verbindet, sondern beim Erhitzen mit denselben unter Bildung eines krystallisirenden, unwirksamen Productes zersetzt wird (Boehm, 1886). Es ist neben anderen, in derselben Weise wirkenden Alkaloïden (Boehm, 1894) in dem von gewissen Strychnosarten stammenden (Baillon) südamerikanischen Pfeilgift Curare enthalten. Die Fällung mit Pikrinsäure ergab in einem Falle einen Gehalt von 4% Curarin (Buntzen, 1880). In einzelnen Curaresorten kommt neben dem Curarin eine schwach auf das Herz nach Art des Veratrins wirkende Base, das Curin, vor (Boehm).

**Das Curarin lähmt mit grosser Intensität die Endigungen der motorischen Nerven** der Skeletmuskeln, ohne zunächst andere Organe direct zu afficiren.

Die Normalgabe Curarin, die erforderlich ist, um einen Frosch von 50 g durch Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven vollständig bewegungslos zu machen, beträgt nur 0,014 mg (Boehm und Tillie, 1890). Dabei schlägt das Herz kräftig weiter, die Muskeln behalten ihre Erregbarkeit fast unverändert bei, und in verhältnissmässig kurzer Zeit tritt vollständige Erholung ein. Nach der 16fachen Normalgabe kehren die Reflexe erst nach 9—10 Tagen wieder, die Fähigkeit, sich aus der Rückenlage umzudrehen, stellt sich aber erst nach 14—16 Tagen ein. Nach der 30fachen Normalgabe bleibt die Erholung gewöhnlich aus (Tillie, 1890). Auch nach der Anwendung des Curare können die Thiere 8—10 Tage im gelähmten Zustande verharren, bis nach dem Uebergang des Curarins in den Harn vollständige Erholung eintritt (Bidder, 1868).

An Säugethieren erfolgt die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren so rasch, dass die Resorption vom Magen aus mit der Elimination nicht Schritt hält. Daher sind weit grössere Gaben von Curare als die, welche in das Blut oder unter die Haut gespritzt tödtlich wirken, bei innerlichem Gebrauch unschädlich. Schomburgk nahm auf seinen Reisen in Südamerika bedeutende Quantitäten davon ohne Schaden gegen Sumpffieber. Bringt man aber relativ grosse Mengen in den Magen (Fontana, 1780) oder verhindert man durch Unterbindung der Nierengefässe die Ausscheidung des Giftes (Cl. Bernard, 1865), so stellen sich die Vergiftungserscheinungen bei dieser Applicationsweise ebenso rasch ein, wie bei der Injection unter die Haut.

Auch an Säugethieren lähmt das Curarin, ohne zunächst andere nachweisbare Wirkungen hervorzubringen, nur die Endigungen der motorischen Nerven. Die Thiere gehen, sich selbst überlassen, an den Folgen des Fortfalls der Respirationsbewegungen zu Grunde. Werden die letzteren künstlich durch Einblasen von Luft in die Lungen ersetzt, so bleibt das völlig bewegungslose Thier oft viele Stunden lang am Leben. Das Herz pulsirt dabei mit ungeschwächter Kraft und erzeugt in dem vom Gifte wenig beeinflussten Gefässsystem einen nahezu normalen Blutdruck.

Für Kaninchen beträgt die kleinste tödtliche Gabe, Normalgabe, des Curarins 0,34 mg für 1 kg Körpergewicht, und etwa ebensoviel für Hunde und Katzen (Boehm).

Sehr grosse Gaben von Curarin **lähmen auch die motorischen Nerven in den Gefässwandungen.** Einspritzung von Curarinlösungen in das Blut verursacht an Kaninchen, Katzen und Hunden regelmässig ein unmittelbares Sinken des Blutdrucks, das nach der 1—20fachen Normalgabe vorübergehend ist und häufig von einer Erhebung über die Norm gefolgt wird, nach der 50—100fachen Normalgabe länger dauert und nicht ganz verschwindet. Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich eine in Folge der Vertheilung des Giftes im Organismus vorübergehende Lähmung der Nerven in den Gefässwandungen, denn nach der 100 bis 300fachen Normalgabe werden an Kaninchen die peripheren vasomotorischen Nerven vollständig unerregbar; Hautreize, centrale Ischiadicusreizung, Erstickung, directe Reizung des Rückenmarks, sowie periphere Splanchnicusreizung sind jetzt ohne Einfluss auf den Blutdruck (Tillie).

Am Herzen selbst werden nach sehr grossen Gaben namentlich bei Fröschen die herzhemmenden Vagusfasern gelähmt.

Ueber den **Einfluss des Curarins auf das Centralnervensystem** haben erst die Untersuchungen mit der reinen Substanz Aufschluss gegeben (Tillie, 1890). Werden schwache Curarinlösungen (1:1000—10000) nach Entfernung des Gehirns und Unterbindung des Herzens auf das blossgelegte Rückenmark von Fröschen gebracht, so stellt sich ein heftiger Tetanus ein. Das Curarin wirkt also wie das Strychnin. Ist das Gehirn erhalten, so werden, anscheinend durch Erregung von hemmenden Centren im letzteren, die Reflexe in den durch Unterbindung der Gefässe vor dem Gift geschützten Gliedern unterdrückt. An Säugethieren lässt sich wegen der unvermeidlichen Lähmung der Endigungen der sämmtlichen motorischen Nerven nur eine hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit der vasomotorischen Nerven nachweisen. An curarisirten Kaninchen treten in Folge dessen bei geringfügigen Reizungen der Hautoberfläche Blutdrucksteigerungen von 30—80 mm Hg ein, welche mehrere Minuten anhalten.

Neben dem Tetanus ist wohl auch, wie nach Strychnin, eine Lähmung anderer Gebiete des Centralnervensystems anzunehmen. So ist es zu erklären, dass jene erwähnte Reflexhemmung an Fröschen nach der 50—100fachen Normalgabe innerhalb 1—1½ Stunden verschwindet und einer gesteigerten Reflexerregbarkeit Platz macht.

Von den **übrigen Organen**, die noch besonders zu nennen sind, bleiben die sensiblen Nerven und die motorischen Nervenstämme von dem Gifte völlig verschont. Für letztere ist dies, abgesehen von der Anordnung, bei welcher nur die Stämme und nicht ihre Endigungen von dem Gifte getroffen werden, durch besondere sehr subtile Versuche von Kühne (1886) am M. gracilis des Frosches unzweifelhaft erwiesen. Der Sitz der Wirkung sind die motorischen Endplatten.

Die Froschmuskeln erfahren selbst nach der 20000fachen Normalgabe keine directe Einwirkung (Boehm, 1894). Die Veränderungen, welche die Zuckungscurve derselben in Folge der Curarisirung zeigt (vergl. Overend, 1890), hängen davon ab, dass die Muskelsubstanz in diesem Falle ganz direct ohne jede Betheiligung nervöser Gebilde erregt wird. Bei unvollständiger Lähmung der Nervenendigungen sind die Zuckungshöhen niedriger und der Muskel ermüdet leichter als im normalen Zustande (Boehm, 1894).

Bei der **Anwendung des Curare und des Curarins in Krankheiten** kommt ebenfalls keine andere Wirkung als die

Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven in Frage, und dem entsprechend kann es sich nur um eine Unterdrückung von Krämpfen durch dasselbe handeln. An vollständig curarisirten und ausreichend künstlich respirirten Thieren bringt das Strychnin keinen Tetanus hervor, weil die Uebertragung der übermässigen Erregung vom Centralnervensystem auf die Muskeln verhindert wird. Nach der Ausscheidung der beiden Gifte tritt zuweilen vollständige Erholung ein. Am Menschen darf man bei der Behandlung eines Tetanus nicht in dieser Weise verfahren, weil sich eine ausreichende künstliche Respiration nicht einmal an Thieren, geschweige denn bei Menschen längere Zeit ohne die grösste Gefahr unterhalten lässt. Denn beim Einblasen von Luft in die Bronchien wird der Brustkorb durch die gewaltsam erweiterte Lunge gehoben und diese dabei leicht geschädigt. Man hat auch versucht, den Tetanus und andere Krampfformen mit kleinen Gaben von Curare zu behandeln, die überhaupt keine nachweisbare Lähmung der motorischen Nervenendigungen bedingen. Die in dieser Weise behandelten Fälle von Wundtetanus (Vella, 1859; Demme, 1861; Busch, 1867, u. A.) gestatten aber kein Urtheil über den Erfolg, denn wenn dabei zuweilen Ausgang in Genesung beobachtet wurde, so steht dieser sicherlich in keinem Zusammenhang mit dem angewandten Mittel.

Es kommen bei der therapeutischen Verwerthung der Curarinwirkung nur solche Grade derselben in Frage, bei denen zwar eine deutliche Lähmung vorhanden ist, die aber noch keine kräftige, durch starkes Einblasen von Luft in die Lungen erzeugte künstliche Respiration erfordern. Es gelingt, Kaninchen durch successive Application kleiner, nicht tödtlicher Gaben von Curarin derartig zu vergiften, dass die Thiere im Zustande völliger Lähmung ohne künstliche Respiration am Leben bleiben; die Zwerchfellbewegungen erfolgen noch spontan und gehen kräftig von statten (Tillie). Dieser Grad der Curarinwirkung kann beim Wundtetanus, bei der Hundswuth und bei anderen Krampfformen insbesondere dann von Nutzen sein, wenn in Folge der Krämpfe eine Erschöpfung der Respirations- und Gefässnervencentren und des Nervensystems im Allgemeinen einzutreten droht. Nach dem Aufhören tetanischer Anfälle stockt gewöhnlich die Respiration, die Reflexerregbarkeit ist unterdrückt und der Blutdruck sehr niedrig. An curarisirten Thieren tritt nach der Einverleibung von Strychnin nur eine Steigerung des

Blutdrucks ein, während das darauf folgende Absinken desselben, wie es an nicht curarisirten Thieren beobachtet wird, ausbleibt (Denys, 1885). Die Unterdrückung des Tetanus verhindert demnach die durch ihn bedingte Lähmung der Gefässnervencentren und in ähnlicher Weise die Erschöpfung anderer Nervengebiete.

Es ist denkbar, dass der Tetanus nach Intensität und Dauer die Grenze nur um ein Geringes überschreitet, jenseits welcher die letalen Fälle anfangen. Hier wird es am leichtesten möglich sein, das Leben so lange zu erhalten, bis die Gefahr vorüber ist. Schon jene mässige, aber allerdings ausgesprochene Curarinwirkung, bei der noch die Respiration durch die Zwerchfellbewegungen unterhalten wird, kann ausreichen, um die Gewalt der Krämpfe zu brechen. Sollte dabei Stocken der Athmung eintreten, so lässt sich dies leicht durch einfache manuelle künstliche Respiration beseitigen.

Durch eine solche Behandlung ist es Offenberg (1879) gelungen, einen Fall von Tetanus in der besonderen Form der Lyssa zur Heilung zu bringen. Der Wundtetanus hat oft eine sehr lange Dauer, während welcher die Curarinwirkung nicht ununterbrochen unterhalten werden darf. Deshalb ist in solchen Fällen ein dauernder Erfolg kaum zu erwarten. Doch brachten in einem typischen Falle dieser Krankheit Gaben von 1—12 mg des reinen Curarins, subcutan injicirt, bei einem kräftigen Manne Nachlass der Krämpfe und Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz hervor (F. A. Hoffmann, 1889). Auch bei Tetanie wurde durch subcutane Injection von 0,25—0,70 mg desselben reinen Curarins eine Abkürzung der Gesammtdauer der Anfälle erzielt (Hoche, 1894).

Nach 12 mg des reinen Curarins traten in jenem Falle von Tetanus (Hoffmann) Speichelfluss, geringer Singultus, Zuckungen des Unterkiefers, aber anscheinend keine Lähmungserscheinungen auf, während bei dem an Tetanie leidenden Kranken schon nach 0,6—0,7 mg Lähmung der beiden Beine zu Stande kam, so dass diese willkürlich nicht bewegt werden konnten. Nach der arzneilichen Anwendung von Curare hat man bei Menschen eine Temperatursteigerung, ja einen förmlichen fieberhaften Zustand mit Gänsehaut, Schüttelfrost, dann Hautröthe und Schweiss, beschleunigten Puls, Durst und Kopfweh beobachtet (Liouville, 1866). Auch an Thieren lässt sich durch kleine, nicht lähmende Gaben eine Temperaturerhöhung hervorrufen (Liouville u. Voisin, 1866; Goujon, 1869, Bonwetsch, 1869).—

Für therapeutische Zwecke ist nur das reine, vorher auf seine Normaldosen (vgl. S. 59 und 60) geprüfte Curarin anzuwenden.

### 7. Gruppe des Strychnins.

Zu dieser Gruppe gehören ausser dem Strychnin verschiedene andere Alkaloïde, die aber weder genügend untersucht sind, noch eine therapeutische Bedeutung haben. Es sind namentlich das in den Calabarbohnen neben dem Physostigmin vorkommende Calabarin, das Akazgin der Akazgarinde, das Brucin, welches wie das Strychnin in den Strychnossamen enthalten ist, ferner das Opiumalkaloïd Thebaïn, das Gelsemin und das Tetanocannabin des indischen Hanfs.

Die typische Wirkung aller dieser Alkaloïde besteht in der hochgradigen Steigerung der Reflexerregbarkeit jener Gebiete des Centralnervensystems, die von den peripheren Sinnesnerven her beeinflusst werden, und findet ihren Ausdruck in dem Tetanus. Daneben erfahren verschiedene andere Gehirn- und Rückenmarksfunctionen, insbesondere die willkürlichen und die von pathischen Erregungen abhängigen reflectorischen Bewegungen eine Lähmung, die nach Brucin und Thebaïn ähnlich wie nach Morphin schon vor, nach Strychnin, Akazgin und Calabarin erst nach dem Tetanus oder gleichzeitig mit diesem auftritt. Ausserdem wirken das Brucin, Strychnin, Gelsemin und wohl auch die übrigen genannten Alkaloïde curarinartig lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven, eine Wirkung, die aber nur beim Brucin schärfer in den Vordergrund tritt.

Die Stoffe der Curarin-, Strychnin- und Morphingruppe bilden gleichsam eine fortlaufende Reihe, in welcher die nach Curarin so ausgesprochene Lähmung der motorischen Endplatten des Muskels allmälig geringer wird, während in der Strychningruppe der Tetanus und beim Morphin die centrale Lähmung ihren Höhepunkt erreichen.

Das charakteristische Symptom der Strychninwirkung, der **Tetanus**, besteht in einer meist plötzlich eintretenden, wenige Secunden bis viele Minuten dauernden tonischen Contraction der sämmtlichen Skeletmuskeln. Die kurzen, oft blitzschnell aufeinander folgenden Intermissionen werden durch länger anhaltende Remissionen unterbrochen. Bei den intensivsten Formen des Tetanus hören diese Unterbrechungen auf, der ganze Körper erscheint brettartig hart, starr und unbeweglich.

Da bei einer gleichzeitigen Zusammenziehung der Muskeln an Wirbelthieren die Wirkung der Extensoren jene der Flexoren überwiegt, so verursacht der Tetanus eine Streckung des Rumpfes (Orthotonus) und der

Gliedmassen. Der erstere kann sogar stark nach hinten gekrümmt werden (Opisthotonus).

Die Ursache des Tetanus ist eine excessiv gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, der Medulla oblongata und des Gehirns. Die Krampfanfälle werden bei einem derartigen Zustande dieser Organe durch die kleinsten, oft gar nicht mehr nachweisbaren Reize hervorgerufen, so dass sie scheinbar ohne alle Veranlassung eintreten. Indessen erfolgen in den schwächsten Graden der Strychninwirkung, bei Fröschen nach $^1/_{50}$ bis $^1/_{100}$ mg, die Anfälle nur in Folge nachweisbarer äusserer Reize. Dies beweist, dass der Tetanus ein Reflexkrampf ist. Doch rufen ihn, der oben erwähnten Localisation der gesteigerten Erregbarkeit entsprechend, nur solche Reize hervor, welche das Auge, das Ohr und insbesondere die Tastorgane treffen, während die Reizung der blossgelegten Muskeln und Eingeweide ohne Einfluss bleibt.

An Menschen lässt sich durch das Strychnin selten eine auffällige Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorbringen, ohne dass zugleich tetanische Erscheinungen bemerkbar werden. Dagegen treten nach stärkeren arzneilichen Gaben häufiger Ziehen und Steifigkeit, besonders in den Nacken- und Unterkiefermuskeln, Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke, Zittern der Glieder und Behinderung der Respiration ein.

Nach längerem Gebrauch bedingen Gaben, die einzeln angewendet keine merkliche Wirkung haben, zuweilen einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, der nicht so stark ist, dass an Gesunden unbeherrschbare Reflexbewegungen ausgelöst werden. Wenn aber nach Apoplexien die gelähmten Glieder dem reflexhemmenden Einfluss des Willens entzogen sind, so gerathen sie in Folge dieser Strychninwirkung nicht selten in lebhafte Bewegung oder verfallen sogar in tetanische Erstarrung. Diese Erscheinung, die bei Rückenmarkslähmung auch ohne Anwendung von Strychnin bloss nach sensibler Reizung beobachtet ist (Brown-Séquard), kann in therapeutischer Beziehung kaum die Bedeutung einer mässigen passiven Gymnastik haben. Ein anderer Erfolg ist bei Lähmungszuständen von der durch das Strychnin bewirkten, meist unmerklichen Steigerung der Reflexerregbarkeit überhaupt nicht zu erwarten.

Auch **automatische Functionscentren** des Centralnervensystems versetzt das Strychnin in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit und verstärkter Erregung. Durch diese Wirkung wer-

den gelinde Grade der Chloralhydrat- und Alkoholnarkose vermindert und selbst bis zu einem gewissen Grade aufgehoben. Deshalb hat man in Frankreich das Strychnin gegen Alkoholismus empfohlen. In hervorragendem Masse werden von dieser Erregung die Ursprünge der Gefässnerven und der herzhemmenden Vagusfasern betroffen. In Folge dessen erfährt die Pulsfrequenz eine Verlangsamung und der Blutdruck steigt wegen der Verengerung der kleineren Arterien, und zwar auch an curarisirten Thieren, also unabhängig von den Krämpfen (S. Mayer, 1871). Der vom Rückenmark ausgehende Muskeltonus erfährt an Fröschen ebenfalls eine Verstärkung.

Eine besondere Beachtung verdient die bereits vor Jahrzehnten gemachte, dann durch die therapeutischen Versuche von Nagel (1871) scharf in den Vordergrund gerückte und jetzt in praktischer Hinsicht schon wieder halb vergessene Beobachtung, dass in amblyopischen und amaurotischen Zuständen durch den Gebrauch des Strychnins eine Besserung des Sehvermögens herbeigeführt wird. Auch am gesunden Auge lässt sich nach Gaben von 2—4 mg eine Zunahme der Sehschärfe besonders an der Peripherie des Gesichtsfeldes und eine Erweiterung des letzteren nachweisen, und zwar an dem Auge, in dessen Nähe das Strychnin subcutan injicirt wird (v. Hippel, 1873). Der letztere Umstand sowie die lange, über mehrere Tage sich erstreckende Dauer der Wirkung deuten auf einen localen Einfluss des Giftes auf die Retina hin. Doch kann auch eine Erhöhung der Erregbarkeit der lichtempfindenden Centren im Gehirn die Ursache der gesteigerten Sehschärfe sein, in der Weise, dass der gleiche Lichtreiz unter diesen Verhältnissen eine stärkere Empfindung verursacht als vorher. Dreser (1894) fand durch genaue Messungen an seinem Auge, dass die Unterschiedsempfindlichkeit auch für die verschiedenen Helligkeitsgrade der vier Hauptfarben des Spectrums nach der subcutanen Injection von 2—4 mg Strychnin mehr oder weniger erheblich, namentlich für mittlere Lichtstärken, verschärft wird.

Obgleich die Besserung des Sehvermögens, namentlich bei der einfachen Sehnervenatrophie, nach der Anwendung des Strychnins wenigstens in einzelnen Fällen längere Zeit anhält, so ist doch, wie dies auch die Erfahrung gelehrt hat, eine eigentliche Heilung jener Leiden darnach nicht zu erwarten.

Nach innerlichen Gaben von 0,02 g Strychnin wird auch der Geruchssinn ausserordentlich geschärft, wobei übel-

riechende Substanzen, wie Asant, Knoblauch, Baldrian, einen angenehmen Eindruck hervorbrachten (Fröhlich, 1851). Auf den Tastsinn scheinen solche Gaben nur einen geringen Einfluss auszuüben (Lichtenfels, 1851; v. Hippel, 1873).

Von der früher üblichen Anwendung der Krähenaugenpräparate und des Strychnins als erregender Mittel in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Nervensystems, ist man gegenwärtig fast vollständig zurückgekommen. Nur bei motorischen Lähmungen aus verschiedenen Ursachen wird das Mittel immer wieder versucht, obgleich die Angaben über günstige Erfolge sehr spärlich sind. In manchen Fällen hat man nach steigenden Gaben von 5—10 mg eine Besserung der Lähmungen beobachtet. Die Wirkung kann auch in diesen Fällen nur darin bestehen, dass die in Folge von Krankheiten verminderte Erregbarkeit der im Uebrigen intacten motorischen Centren unter dem Gebrauch des Alkaloïds vorübergehend gesteigert wird, ähnlich wie das letztere die durch Chloralhydrat und andere Substanzen dieser Art herbeigeführte Narkose wenigstens theilweise zu beseitigen im Stande ist. Ob dabei auch die Rückkehr der erkrankten Gewebe zur normalen Beschaffenheit begünstigt wird, oder ob die Verminderung der Lähmungserscheinungen durch Steigerung der Erregbarkeit der betreffenden Gebiete einerseits und die Besserung der pathologischen Veränderungen andererseits nur neben einander einhergehen, lässt sich bisher nicht angeben.

Die **Lähmung verschiedener Gebiete des Centralnervensystems,** welche das Strychnin neben dem Tetanus hervorbringt, hat hauptsächlich eine toxikologische Bedeutung, denn sie ist die eigentliche Todesursache bei der Strychninvergiftung. Ihre Entwickelung lässt sich nicht unmittelbar beobachten, weil sie durch den gleichzeitigen Tetanus verdeckt wird. Der letztere kann zwar auch, wenn er sehr heftig ist, durch Erschöpfung zum Tode führen, allein in der Regel ist er an sich nicht sehr gefährlich. Der Wundtetanus hält bei Menschen zuweilen viele Wochen lang an, und die Fortdauer seiner Ursache bedingt schliesslich den tödtlichen Ausgang. Die Strychninvergiftung dagegen verläuft sehr rasch. An Kaninchen erfolgt selbst nach kleineren Gaben meist nur ein kurzer Tetanus, zuweilen nur eine einzelne tetanische Streckung, dann ist das Thier völlig gelähmt und geht an Respirationsstillstand zu Grunde. Eine curarinartig lähmende Wirkung ist dabei nicht im Spiele. An Hunden und bei

Menschen tritt die directe Lähmung nicht so leicht ein, wie bei Kaninchen; der Tetanus dauert länger, und die Todesursache ist theilweise in einer allgemeinen Erschöpfung des Nervensystems und in der auf die ursprüngliche Erregung folgenden Lähmung der Gefässnervencentren zu suchen.

An Fröschen lässt sich die centrale Lähmung besonders gut bei R. temporaria nachweisen, an der das Strychnin eine curarinartige Wirkung nicht hervorbringt. Die allgemeine Lähmung folgt nach grösseren Gaben unmittelbar auf den ersten kurzdauernden tetanischen Anfall, wobei die Endigungen der motorischen Nerven völlig erregbar bleiben. Während eines länger dauernden Tetanus besteht die Lähmung neben diesem. Bepinselt man einen ganzen Frosch während des Tetanus mit einer Cocaïnlösung bis zur völligen Hautanästhesie und spült ihn dann mit Wasser gut ab, um das überschüssige Cocaïn zu entfernen, so hört der Tetanus vollständig auf, weil in Folge der Lähmung der sensiblen Hautnerven eine reflectorische Wirkung von den letzteren her ausgeschlossen ist; dagegen macht sich jetzt eine mehr oder weniger vollständige Lähmung des Thieres bemerkbar, die durch den Tetanus verdeckt wurde. Ein normaler Frosch wird durch die gleiche Cocaïnbehandlung nicht sofort gelähmt (Poulsson, 1889).

Die **Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven** durch das Strychnin kommt nur an Rana esculenta leicht zu Stande, während sie bei R. temporaria fast vollständig ausbleibt (Poulsson, 1889). An Säugethieren lässt sie sich nur nachweisen, wenn ausserordentlich grosse Mengen von Strychnin beigebracht werden und gleichzeitig eine sehr energische künstliche Respiration unterhalten wird (Richet, 1880; Vulpian, 1882). Von allen hierher gehörenden Alkaloïden wirkt das Brucin am stärksten curarinartig.

Die mittlere tödtliche Gabe des Strychnins für erwachsene Menschen beträgt bei innerlicher Anwendung **0,10—0,12 g.** Es giebt aber Fälle, in denen der Tod bereits nach 0,03 g eintrat, während in anderen nach Mengen von 0,6, ja sogar nach 1,25 g Genesung erfolgte. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass Brechmittel verabreicht waren.

Eine Gewöhnung an die Strychninwirkung scheint wenigstens bei Menschen nicht vorzukommen. Man beobachtet im Gegentheil nach längerem Gebrauch kleiner Gaben, die anfangs keine nachweisbaren Erscheinungen hervorbringen, das allmälige Auftreten einer gesteigerten Reflexerregbarkeit. Dies hängt davon ab, dass auch die geringsten Grade derartiger Erregbarkeitszunahmen des Nervensystems, wenn sie einmal eingetreten sind, längere Zeit andauern. Dadurch wird bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels leicht eine Summation oder Cumulation der Wirkung herbeigeführt. Dazu kommt, dass die

Ausscheidung des Strychnins aus dem Organismus nur langsam von statten geht. Noch am 8. Tage nach dem Einnehmen des Alkaloïds hat man Spuren desselben im Harn gefunden (Plugge, 1885).

Man gebraucht das Extract der Krähenaugen, in welchem das Strychnin und Brucin die einzigen wirksamen Bestandtheile sind, anscheinend mit gutem Erfolg nicht selten bei chronischen Magen- und Darmkatarrhen, um gewisse Erscheinungen derselben, namentlich Verdauungsstörungen, unangenehme Sensationen in der Magengegend und Durchfälle zu unterdrücken. Ob das Strychnin dabei nur die Rolle eines bitteren Mittels spielt, oder in eigenartiger Weise die Innervation der Verdauungsorgane beeinflusst, ist zur Zeit noch unentschieden.

Statt des Extractes, in welchem offenbar verschiedene Nebenbestandtheile die Resorption des Alkaloïds verzögern und seinen Uebergang in den Darm begünstigen, liesse sich in diesen Fällen das unlösliche und deshalb schwer resorbirbare gerbsaure Strychnin in Form einer schleimigen Emulsion anwenden. Dadurch würde eine sichere Dosirung erreicht, was bei dem Extract nicht möglich ist.

1. **Strychninum nitricum**, salpetersaures Strychnin. Farblose, in 90 Wasser lösliche Krystalle. Gaben 0,003—**0,01**!, täglich bis **0,02**!

2. Semen Strychni, Nux vomica, Strychnossamen, Krähenaugen, Brechnüsse; die in den fleischigen Früchten der Strychnos Nux vomica steckenden flachen Samen. Sie enthalten 0,5—1,0% Strychnin und ebensoviel Brucin. Gaben **0,1**!, täglich **0,2**!

3. **Extractum Strychni**, Extr. Nucum vomicarum, Krähenaugenextract. Mit Weingeist hergestelltes, braunes, trockenes Extract. Gaben 0,01—**0,05**! täglich bis **0,15**!, in Pillen und Emulsionen.

4. Tinctura Strychni, Krähenaugentinctur. Strychnossamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,5—**1,0**!, täglich bis **2,0**!

### 8. Gruppe des Morphins.

Das Morphin lähmt zunächst in eigenartiger Weise die Functionen des Grosshirns, insbesondere das Empfindungsvermögen, wodurch eine Narkose hervorgebracht wird; darauf verbreitet sich die Lähmung auf die willkürlichen und reflectorischen Bewegungen, die vollständig unterdrückt werden, und schliesslich verursacht es an einzelnen Thierarten in derselben Weise wie das Strychnin (vergl. S. 64) einen Tetanus.

Von den übrigen, zahlreichen Opiumalkaloïden verhalten sich das Papaverin, Codeïn und Narkotin ähnlich, nur ist

die narkotische Wirkung im Vergleich zur tetanisirenden weit schwächer als beim Morphin. Das Thebaïn schliesst sich, wie oben (S. 64) erwähnt, der Strychningruppe an. Das Narceïn ist völlig unwirksam (v. Schroeder, 1883).

Der charakteristische Tetanus nach Morphin tritt nur an niederen Thieren (Fröschen) ganz regelmässig ein. Bei einzelnen Säugethierarten, namentlich bei Katzen, ist er häufig vollkommen ausgebildet, seltener beim Hunde. Dagegen wird eine sehr beträchtliche Steigerung der Reflexerregbarkeit auch bei der letzteren Thierart niemals vermisst. In einzelnen Fällen hat man den Tetanus bei schweren Vergiftungen auch an Menschen eintreten sehen.

Diese relative Immunität der höher organisirten Geschöpfe in Bezug auf die tetanisirende Wirkung des Morphins ist so zu deuten, dass bei ihnen der Tod in Folge der Gehirnlähmung sich früher einstellt als jener Grad der erhöhten Reflexerregbarkeit, bei welchem ein ausgebildeter Tetanus zum Ausbruch kommt. Auch Frösche verfallen einer vollständigen Bewegungslosigkeit, ehe die Krämpfe auftreten.

An Menschen sind die Wirkungen des Opiums und Morphins identisch, weil die übrigen Alkaloïde, welche stärker krampferregend wirken als das Morphin, namentlich das der Strychningruppe angehörende Thebaïn, nur in geringen Mengen in der Drogue enthalten sind.

Die **Wirkung des Morphins auf das Gehirn** ist bei allen Wirbelthieren dem Wesen nach die gleiche. Die Verschiedenheiten lassen sich auf die ungleiche Bedeutung und die abweichende Art der Functionsäusserungen dieses Organgebietes bei den einzelnen Thierclassen zurückführen.

An Fröschen werden nacheinander die Functionen des Gross-, Mittel- (Vierhügel) und Kleinhirns, sowie des verlängerten Marks ausser Thätigkeit gesetzt, ähnlich wie bei der successiven Abtragung dieser Theile, nur mit dem Unterschiede, dass im letzteren Falle die Function des abgetragenen Organtheils sogleich gänzlich fortfällt, während bei der Vergiftung von den Functionen des einen Theils, z. B. des Grosshirns, noch ein Rest vorhanden sein kann, wenn bereits die des benachbarten Gebietes, z. B. des Mittelhirns, ergriffen sind. Von einer solchen Wirkung sind die Erscheinungen abhängig zu machen, die sich an Fröschen nach 0,02—0,05 g Morphin im Laufe von einigen Stunden entwickeln. Sie bestehen zunächst in Verlust der Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen, wobei letztere nach künstlichen äusseren Reizen noch in geordneter Weise eintreten. Dann

stellen sich Störungen der Coordination und des Gleichgewichts der Bewegungen ein (Wirkung auf die Vierhügel), und nach einiger Zeit vermag das Thier keinen Sprung mehr auszuführen, während es sich aus der Rückenlage in die hockende Stellung aufzurichten im Stande ist (entsprechend der Abtragung des Kleinhirns). Schliesslich bildet sich eine vollständige Bewegungslosigkeit aus, die auch durch äussere Reize nicht einmal in Form von Reflexen unterbrochen wird. Meist erst wenn das Thier in diesen Zustand gerathen ist, seltener und nur nach grossen Gaben vor dem Eintritt der Bewegungslosigkeit, beginnt die erhöhte Reflexerregbarkeit, welche allmälig zum Tetanus führt (vergl. Witkowski, 1877).

Bei den höheren Thieren und am Menschen wird in erster Linie die Empfänglichkeit für stärkere sensible Reize abgestumpft, namentlich für solche, welche Schmerzempfindung und Husten verursachen, während die Tastempfindung zunächst intact bleibt. Die schmerzstillende Wirkung tritt ein, ohne dass das Allgemeinbefinden verändert erscheint und ohne dass das Sensorium seine Thätigkeit in Form des Schlafes einzustellen braucht. Doch macht sich bald die Neigung zu letzterem bemerkbar, was darauf hindeutet, dass von vorne herein die Erregbarkeit der betreffenden Gebiete beeinträchtigt und die Empfindlichkeit für alle äusseren Reize abgestumpft ist. Zustände der Erregung in einzelnen Gehirngebieten lassen sich dabei in der Regel nicht nachweisen. Nur in einzelnen Fällen gerathen die Vorstellungen nicht bloss unmittelbar vor dem Einschlafen, sondern noch während des Wachens in Unordnung. Sie werden bei wechselnder Stimmung und erschwertem Denken lebhafter und flüchtiger und treten unmotivirter ein.

Man hat diese Erscheinungen von einer direct erregenden Wirkung des Morphins und Opiums auf die betreffenden Gehirnabschnitte abgeleitet. Indessen muss man sich, schon wegen der Inconstanz der Erscheinung, der bereits im vorigen Jahrhundert von J. Johnstone ausgesprochenen Ansicht anschliessen, dass diese Aufregung nur eine Folge der narkotischen Wirkung des Opiums und Morphins ist. Es handelt sich dabei offenbar um eine Störung und Verschiebung des Gleichgewichts der einzelnen Gehirnfunctionen. Die Sphäre der Vorstellungen ist anscheinend noch intact, wenn bereits die sensiblen Reize schwächer wirken. Jene empfängt dann eine geringere Anregung und Direction von aussen und geräth dabei auf eigene Hand in Thätigkeit, wie vor dem festen Einschlafen. Etwas später wird auch sie im Sinne einer Lähmung direct beeinflusst, und die Aufregung legt sich.

Wenn dieser Grad der Wirkung erreicht ist, so stellt sich sicher Schlaf ein, falls nicht die äusseren Reize, welche wegen der fortdauernden Reflexerregbarkeit noch sehr wirksam sind, absichtlich mit einer gewissen Intensität unterhalten werden. Passive und active Körperbewegungen und rasch wechselnde lebhafte Sinneseindrücke pflegen den Eintritt des Schlafes, ja selbst der tieferen Narkose, zu verhindern. Bei fortschreitender Wirkung erlischt die Erregbarkeit des Grossgehirns immer mehr; es stellt sich erst fester, nicht abwendbarer Schlaf, dann die eigentliche Bewusstlosigkeit und schliesslich tiefes Koma ein. Darauf greift die Lähmung allmälig auch auf das verlängerte Mark über und beeinflusst vor allem die Respiration, die seltener, unregelmässig, aussetzend und röchelnd wird, bis sie schliesslich zum Stillstand gelangt. Das Aufhören der Athembewegungen bildet die Todesursache der acuten Opium- und Morphinvergiftung. Bei Kaninchen bietet die Respiration Erscheinungen dar, die denen des Cheyne-Stokes'schen Phänomens vollkommen gleichen (Filehne, 1879).

Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten der Gefässe. Bei Thieren wird der Tonus derselben in Folge einer Lähmung ihrer Nervenursprünge nur in den höchsten Graden der Vergiftung soweit vermindert, dass Sinken des arteriellen Blutdrucks erfolgt. Am Menschen macht sich dagegen häufig schon nach arzneilichen Gaben eine Gefässerweiterung an der Haut des Körpers und des Gesichtes bemerkbar. Die Nervencentren dieser Gefässgebiete sind ausserordentlich leicht allen Einflüssen zugänglich, namentlich solchen, die einen Nachlass des Tonus bedingen.

Mit dieser Gefässwirkung stehen vermuthlich gewisse Erscheinungen im Zusammenhang, die man bei der Opium- und Morphinvergiftung zu beobachten Gelegenheit hat. Dahin gehören das Wärmegefühl und die Röthung des Gesichts, Schweissausbruch, Exantheme in Form von Frieseln, Hautjucken. Mit der Erweiterung der Hautgefässe hängt jedenfalls die vermehrte Wärmeabgabe und das Sinken der Körpertemperatur mit Morphin vergifteter Thiere (L. Brunton und Cash, 1886) zusammen. An Kaninchen, deren Körpertemperatur durch den sogenannten Wärmestich bis auf 40—41° C. gesteigert ist, bewirken 10—12 mg Morphin oder 30 mg Codeïn in derselben Weise wie das Antipyrin eine Herabsetzung der Temperatur bis auf die normale Höhe (Gottlieb, 1890). Eine locale Wirkung des Alkaloïds auf die Wandung der kleineren Arterien anzunehmen, liegt kein Grund vor. Die anfängliche Röthung des Gesichts macht später einer Blässe desselben Platz, wenn sich bei stärkerer Vergiftung auch die übrigen Gefässe

erweitert haben. Da die Erweiterung der Hautgefässe nur eine der Bedingungen für das Zustandekommen jener Erscheinungen bildet, so ist es erklärlich, dass man sie in vielen Fällen vermisst.

Ob die Gehirngefässe ebenfalls schon frühe erweitert werden und ob dieser Umstand den Gebrauch des Morphins in solchen Krankheiten und Zuständen verbietet, in denen eine Neigung zu Kopfcongestionen besteht, wie es unter anderen für das Kindesalter angegeben wird, lässt sich auf Grund der vorhandenen Thatsachen nur vermuthen, obgleich schon zu Ende des 6. Jahrhunderts Alexander von Tralles versichert, dass das Opium oft heftige Congestionen zum Kopf verursache und daher gegen Kopfschmerz nicht zu empfehlen sei.

Die beim Menschen in den stärkeren Graden der Morphinwirkung häufig, aber keineswegs constant beobachtete Pupillenverengerung, die bei Einträufelung des Morphins in das Auge nicht eintritt, hat nur diagnostische Bedeutung. Sie kann nicht von einer directen Lähmung oder Reizung besonderer Theile des Gehirns abgeleitet werden, sondern ist wahrscheinlich von complicirteren Vorgängen abhängig.

Die Morphinsucht und die chronische Morphinvergiftung, an die sich ein grosses klinisches Interesse knüpft, gehören in das Gebiet der Intoxicationen.

Von den **peripheren Organen** werden nur wenige direct von der Morphinwirkung betroffen. Namentlich bleiben die Muskeln und peripheren Nerven ganz intact. Dass die Tastnerven selbst in den schwersten Graden der Morphinvergiftung ihre Erregbarkeit nicht verlieren, folgt unmittelbar aus der Thatsache, dass an vergifteten Thieren jede Berührung und Erschütterung Zuckungen und Reflexkrämpfe auslöst. Ebensowenig tritt eine Herabsetzung der localen Empfindlichkeit für pathische Reize ein, wie sie durch die secundäre Spirale eines Inductionsapparats hervorgebracht werden (Jolly und Hilsmann, 1874). Nur wenn man den Nerv eines abgelösten Froschschenkels in eine wässrige Lösung von Opium oder Morphin eintaucht, verliert er seine Erregbarkeit (Johannes Müller). Das hat aber für die Beurtheilung der Zustände während des Lebens gar keine Bedeutung.

Das Herz wird in seinen Functionen direct nicht nachweisbar beeinträchtigt. Doch kann gegen das Ende einer letalen Vergiftung ein lähmungsartiger Zustand der automatischen mo-

torischen Herzganglien (Herznarkose), wie man ihn in weit ausgesprochenerem Masse bei Vergiftungen mit Blausäure und mit den Stoffen der Chloroformgruppe beobachtet, neben der Gefässerweiterung zum Sinken des Blutdrucks beitragen.

In hervorragender Weise werden die Darmbewegungen vom Morphin beeinflusst. Es verringert die Peristaltik, und bei gesunden Individuen tritt nach Morphin- und Opiumgebrauch eine Verlangsamung der Stuhlentleerungen oder auch wohl völlige Obstipation ein. Bei Durchfällen, wie sie namentlich in Folge acuter Darmkatarrhe auftreten, wird die heftige Peristaltik sistirt, die Entleerungen hören auf, und die kranke Schleimhaut findet in der Ruhe die Bedingungen zu ihrer Heilung.

Das Zustandekommen dieser Wirkung auf den Darm ist noch nicht genügend erklärt. Eine Lähmung der motorischen Ganglien und der Muskeln ist dabei sicherlich nicht im Spiele. An Kaninchen verursacht Reizung des unvergifteten Darms mit einem Kochsalzkrystall eine sich in aufsteigender Richtung fortpflanzende Contraction desselben. Nach 20 mg Morphin bleibt die durch den Salzkrystall hervorgerufene Zusammenziehung auf die Berührungsstelle beschränkt; nach 60 mg ist sie wieder eine aufsteigende. Hieraus hat man gefolgert, dass kleinere Gaben von Morphin die im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsfasern für die Darmbewegungen erregen, grössere dieselben lähmen, und zwar die centralen Theile dieser Nerven, weil an einer unterbundenen und vom Mesenterium, demnach auch von den Darmnerven abgetrennten Darmschlinge das Morphin die Folgen der Salzreizung nicht mehr beeinflusst (Nothnagel, 1882).

Bei der Unterdrückung von Durchfällen durch das Morphin kann es sich um eine derartige Hemmung der verstärkten Darmbewegung nicht handeln, weil die Wirkung auch bei Vergiftungen durch grosse Gaben eintritt und lange anhält, während Erregungen bald vorübergehen. Am wahrscheinlichsten erscheint daher die Annahme, dass gewisse Nervenelemente n der Darmwand existiren, welche die vom Darmlumen her zu ihnen gelangenden Reize auf die ebenfalls in der Darmwand gelegenen motorischen, die Darmbewegungen vermittelnden nervösen Centren übertragen, und dass die Erregbarkeit dieser Nerven durch das Morphin vermindert wird. Das Auftreten von Bewegungen am ruhenden und dem Einfluss der Hemmungsnerven entzogenen Darm bei Vagusreizung wird durch das Morphin wesentlich abgeschwächt (Jacobj, 1891).

Opium und Morphin dienen ganz im Allgemeinen zur Unterdrückung übermässiger Bewegungen und Contractionen des Darms. Die grösste Rolle spielen sie bei der Behandlung acuter Darmkatarrhe. Aber während in diesen Fällen die Stuhlentleerungen gemässigt werden sollen, sucht man im Gegentheil bei der Bleikolik die bestehende Verstopfung durch das eine oder

das andere der beiden Präparate zu beseitigen. Hier beruht der Erfolg darauf, dass der durch die Bleivergiftung herbeigeführte und durch sensible Reizung unterhaltene Krampf des Darmrohrs gehoben und letzteres dem Durchgang der Fäces wieder eröffnet wird.

Häufig räumt man bei der Behandlung von Darmkrankheiten dem Opium einen Vorzug vor dem Morphin ein. Soweit das begründet ist, hat man es dabei offenbar mit denselben Verhältnissen zu thun, wie beim Krähenaugenextract im Vergleich zum Strychnin (vergl. S. 69).

Neben der Wirkung auf den Darm ist es vor Allem jener schwächste Grad der Morphinwirkung auf das Gehirn, welcher in der Therapie eine so grosse Rolle spielt. Auch hier sind die Indicationen ganz allgemeiner Natur und Contraïndicationen kaum vorhanden. Schmerzen aller Art, Hustenreiz und andere unangenehme und quälende Sensationen werden oft schon durch sehr geringe Mengen Morphin (5—10 mg) unterdrückt.

Von den Exaltationszuständen lassen sich die gewöhnlichen Formen der nervösen Schlaflosigkeit anfangs ebenfalls durch kleine Gaben bekämpfen. Nach längerem Gebrauch tritt in diesen und in anderen Fällen in steigendem Masse eine Gewöhnung an das Mittel ein. Es sind dann stetig wachsende Gaben zur Erzielung der gewünschten Wirkung erforderlich. In manchen Fällen wurden schliesslich nicht weniger als 1,0—1,5 g Morphin täglich unter die Haut gespritzt.

Von vorne herein grössere Gaben erfordern die eigentlichen psychischen Exaltationszustände, weil, wie oben angegeben ist, die psychischen Functionen etwas schwerer von der Morphinwirkung betroffen werden, als die sensible Sphäre. Zu dieser Kategorie von Zuständen gehören vor allen Dingen das Delirium tremens und die Atropinvergiftung, aber auch andere Formen von Manie. Dagegen hat die Anwendung beim Tetanus eine ganz andere Bedeutung. Da der letztere gelegentlich auch durch das Morphin hervorgerufen werden kann, so trägt dieses nichts zu seiner Beseitigung bei. Es kann sich hier vielmehr nur darum handeln, die Leiden des Kranken durch die wohlthätige Wirkung dieses Mittels zu lindern.

Ueber die Schicksale des Morphins im Organismus war man lange im Unklaren. In den Harn geht es nicht oder nur in Spuren über. Doch findet sich zuweilen in demselben (D. Takahashi, 1886) und in der Lunge und Leber (Marmé, 1883) etwas Dioxymorphin. Nach Untersuchungen, welche Harrington ausgeführt, aber ihrer negativen Resultate wegen

nicht veröffentlicht hat, enthielt der während eines Monats gesammelte Harn einer Morphinistin, die sich täglich 1 g Morphin subcutan injicirte, auch keinerlei andere Umwandlungsproducte des Morphins. Mittelst einer von ihm ausgebildeten Methode zur genauen quantitativen Bestimmung des Morphins fand Tauber (1890) von 1,24 g des letzteren, die einem Hunde im Laufe von 10 Tagen subcutan injicirt waren, 41% in den Fäces wieder. Auch Vogt (1875) und Jaques (1880) hatten es in den letzteren und Leineweber (1883) und Alt (1889) im Magen und im Erbrochenen nachgewiesen.

Das **Codeïn** ist der Methyläther des Morphins und wird aus diesem künstlich dargestellt oder aus dem Opium gewonnen. Es wirkt zwar stärker tetanisirend als das Morphin, doch kommt diese Wirkung trotzdem an Menschen nicht in Betracht. Es wird neuerdings vielfach als Ersatzmittel des Morphins, namentlich zur Unterdrückung von Husten, gebraucht. Gegen Schmerzen ist es weniger wirksam als das Morphin.

1. **Morphinum hydrochloricum**, Morphinhydrochlorat. Farblose, in 25 Wasser lösliche Krystalle. Gaben 0,005–**0,03!**, täglich bis **0,1!** Subcutan 0,002—0,020, in wässriger Lösung von 1%.

2. **Codeïnum phosphoricum**, Codeïnphosphat. In Wasser leicht lösliche, farblose Krystalle. Gaben 0,01–**0,10!**, täglich bis **0,4!**

3. **Opium**, Opium. Der freiwillig eingedickte und eingetrocknete Milchsaft von Papaver somniferum. Soll mindestens 10% Morphin enthalten; im Maximum sind 20—23% gefunden worden. Die Hauptmasse der übrigen Alkaloïde bildet das schwach wirkende Narkotin, der Rest macht etwa 1—2% aus. In Wasser ist das Opium mehr als zur Hälfte löslich. Gaben 0,05—**0,15!**, täglich bis **0,5!**, in Pulvern.

4. Extractum Opii. Aus Opium mit Wasser hergestellt; trockene, rothbraune Masse. Gaben **0,15!**, täglich **0,5!**

5. **Pulvis Ipecacuanhae opiatus**, Dover'sches Pulver. Opium 1, Ipecacuanha 1, Milchzucker 8; enthält also 10% Opium. Gaben 0,1—0,5.

6. **Tinctura Opii simplex**, einfache Opiumtinctur. Opium 1, verd. Weingeist 5, Wasser 5. Das Lösliche von 10% Opium, also etwa 1% Morphin enthaltend. Gaben 0,5—**1,5!**, täglich bis **5,0!**

7. Tinctura Opii crocata, safranhaltige Opiumtinctur. Wie die einfache, nur mit Zuthat von etwas Safran, Zimmt und Gewürznelken dargestellt. Enthält etwa 1% Morphin. Gaben wie bei der vorigen.

8. Tinctura Opii benzoïca, benzoësäurehaltige Opiumtinctur. Enthält neben Anisöl und Campher 2% Benzoësäure und das Lösliche von 0,5% Opium, entsprechend 0,05% Morphin.

Diese Tinctur ist ein Curiosum! Die Benzoësäure, in Pulver- oder Dampfform eingeathmet, verursacht durch Kehlkopfreizung Husten. Durch den letzteren wird Schleim aus den Bronchien hinausbefördert, und die Säure steht daher im Rufe eines Expectorans. In dieser Tinctur soll sie

Hustenreiz erregen, während das Opium dazu bestimmt ist, den letzteren zu unterdrücken.

9. Fructus Papaveris immaturi. Unreife Mohnköpfe. 10. Syrupus Papaveris, Mohnsaft. Auf 100 Syrup sind 10 Theile Mohnköpfe verwendet. 11. Semen Papaveris, Mohnsamen. Von Papaver somniferum. Morphingehalt unbestimmt.

## 9. Gruppe des Chelidonins und Hydrastins.

Der vorigen Gruppe schliessen sich verschiedene andere Papaveraceenalkaloïde an, von denen besonders das Chelidonin und Hydrastin und allenfalls noch das Sanguinarin Berücksichtigung verdienen.

Das Chelidonin ist im Chelidonium majus (Schöllkraut) und im Stylophoron diphyllum, das Sanguinarin in der Wurzel des canadischen Blutkrauts, Sanguinaria canadensis, enthalten. Das Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$, welches sich beim Erhitzen mit verdünnter Salpertersäure in Opiansäure und Hydrastinin, $C_{11}H_{11}NO_2$, spaltet, findet sich neben Berberin in der Wurzel von Hydrastis canadensis, schmeckt bitter und krystallisirt in farblosen Prismen.

Eine praktische Bedeutung hat nur das Hydrastin als wirksamer Bestandtheil der Hydrastis canadensis, deren Wurzel seit 1883 auch in Europa in Form des amerikanischen Fluid-Extracts bei mancherlei Leiden des Uterus, namentlich bei Blutungen desselben, angewendet wird. Die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen der Drogue, des Hydrastins und seines Spaltungsproductes, des Hydrastinins, haben im Wesentlichen den Zweck, die angeblichen oder thatsächlichen heilsamen Erfolge zu erklären.

Die Wurzel der Hydrastis canadensis wurde ursprünglich in den Vereinigten Staaten von Nordamerika in Form eines Resinoïds als „bitteres Tonicum" bei Magen- und Darmkatarrhen und wie das Chinin bei Wechselfiebern gebraucht. Die Anwendung bei Magenkatarrhen scheint dann die locale Anwendung des Mittels bei Augen- und Vaginalkatarrhen veranlasst zu haben. So war der Uebergang zu dem Gebrauch bei katarrhalischen und anderen Erkankungen des Uterus von selbst gegeben, nur dass in diesen Fällen an die Stelle der localen Anwendung die innerliche trat.

Das **Chelidonin** wirkt wie das Morphin narkotisch und lähmend und an Meerschweinchen, aber nur in geringem Grade, auch reflexerregend. Von dem Morphin unterscheidet es sich dadurch, dass es ausserdem nach Art des Cocaïns die Endigungen der sensiblen Nerven lähmt. An Warmblütern und Fröschen ruft es eine Lähmung der motorischen Herzganglien und an letzterer

Thierart schliesslich Muskellähmung und Muskelstarre hervor (H. Meyer, 1892). Aehnlich verhält sich das β-Homochelidonin, nur tritt die Krampfwirkung mehr hervor.

Das **Sanguinarin** wirkt nur schwach narkotisch, dagegen central lähmend und nach Art des Strychnins stark tetanisirend, ausserdem wie das Chelidonin herz- und muskellähmend (H. Meyer).

Das **Hydrastin** stimmt im Wesentlichen mit dem Sanguinarin überein. Es verursacht ohne Narkose allgemeine Lähmung, Tetanus, Herz- und Muskellähmung. Als Theilerscheinung der strychninartigen Wirkung auf das Centralnervensystem erfolgt eine Steigerung des Blutdrucks, auf die man ein grosses Gewicht gelegt hat, weil man von ihr eine Verengerung der arteriellen Gefässe und von dieser die blutstillende Wirkung ableiten konnte. An Hunden genügen 0,0005—0,001 g Hydrastin für 1 kg Körpergewicht, um bei der Injection in das Blut die Drucksteigerung hervorzubringen, während unter den gleichen Bedingungen 0,01—0,02 g erforderlich sind, um Tetanus und Lähmung herbeizuführen (Marfori, 1890). Es erscheint daher nicht unwahrscheinlich, dass das Hydrastin unter den Functionsgebieten des Centralnervensystems am frühesten die Gefässnervencentren in Erregung versetzt, so dass für therapeutische Zwecke schon durch kleine Gaben eine Gefässverengerung ohne andere Erregungszustände, namentlich ohne allgemeine Steigerung der Reflexerregbarkeit erzielt werden kann. Die gleichen Wirkungen, wie das Hydrastin, hat auch sein Spaltungsproduct, das Hydrastinin, welches eine noch anhaltendere Blutdruck-steigerung hervorbringen soll, als seine Muttersubstanz.

*1. Hydrastinum hydrochloricum, salzsaures Hydrastin. In Wasser leicht lösliche Masse. Gaben 0,015—0,030.

*2. Hydrastininum hydrochloricum, salzsaures Hydrastinin. In Wasser leicht lösliche Krystalle. Gaben 0,05, 1—2 Mal täglich.

3. Extractum Hydrastis fluidum, Hydrastis-Fluidextract. Hydrastiswurzel 100 auf Fluidextract 100. Gaben 0,5—1,5 = 10—20 Tropfen 3—4 Mal täglich.

4. Rhizoma Hydrastis, Hydrastiswurzel. Gaben 0,5—1,5, 2—4 Mal täglich als Aufguss.

### 10. Gruppe des Cocaïns.

Das Cocaïn ist ein in den Cocablättern enthaltenes, gut krystallisirbare Salze lieferndes Alkaloïd, welches sich beim Er-

hitzen mit Säuren in Methylalkohol, Benzoësäure und eine eigenartige Base, das Ekgonin, spaltet und daher als der Methyl-Benzoyläther des letzteren anzusehen ist.

Durch seine eigenartige lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven hat es in neuester Zeit eine grosse therapeutische Bedeutung erlangt. Andere, ähnlich wirkende Stoffe, die dieser Gruppe zugezählt werden könnten, sind, ausser den Derivaten des Cocaïns, bisher nicht bekannt.

Die Cocablätter stammen von Erythroxylon Coca, einem in den westlichen Theilen von Südamerika, hauptsächlich in Peru und Bolivien, einheimischen und dort cultivirten, den alten Peruanern heiligen Strauche. Sie werden in den meisten Gegenden Südamerikas, wohin sie auf Handelswegen gelangen, in besonderer Zubereitung oder ohne jeden Zusatz von den Eingeborenen wie in anderen Ländern der Tabak gekaut oder vielmehr im Munde ausgelaugt. Fast alle Arten unangenehmer Sensationen — Ermüdung, Schwächegefühl, Hunger, Durst, Hitze, psychische Verstimmung — sollen durch dieses Genussmittel unterdrückt, und in Folge dessen Anstrengungen und Strapazen selbst bei ungenügender Nahrung und mangelnder Ruhe besser ertragen werden.

Auf Grund solcher, seit dem 16. Jahrhundert sich wiederholender Angaben über die wohlthätigen Wirkungen der Cocablätter hat man sich unablässig bemüht, letztere in demselben Sinne wie in ihrem Vaterlande auch in Europa zu verwenden; jedoch stets vergeblich. Auch Versuche mit dem 1860 dargestellten Cocaïn ergaben anfangs kein besseres Resultat. Der Grund dieser Misserfolge lag hauptsächlich darin, dass man das Mittel unter Bedingungen prüfte, unter denen eine deutliche Wirkung jener Art überhaupt nicht eintreten konnte. Man hatte zu wenig berücksichtigt, dass die oben angegebenen Sensationen, z. B. Gefühl von Hunger und Ermüdung, in ausgesprochenen Graden vorhanden sein müssen, um beseitigt zu werden. Man nahm, von ungenauen Berichten irre geleitet, fälschlich an, dass die Coca nicht nur das Hungergefühl unterdrückt, sondern auch die Verdauungskraft des Magens steigert, nicht nur das Gefühl der Ermüdung und Schwäche beseitigt, sondern auch die Muskelkraft erhöht. So kam man zu negativen oder unklaren und einander widersprechenden Resultaten.

Die Wirkungsweise des Cocaïns wurde zwar im Wesentlichen richtig festgestellt, und auch die locale Anästhesirung durch dieses Mittel ist sicher

beobachtet (Demarle, 1862) und in Rücksicht auf die praktische Verwendung betont worden (Moréno y Maiz, 1868), die Resultate solcher wissenschaftlichen Untersuchungen blieben jedoch seitens der Praktiker so lange unbeachtet, bis die Praxis sie von neuem entdeckt hatte.

Die Wirkungen des Cocaïns nach seiner Resorption betreffen nachweisbar nur das **Centralnervensystem** und bestehen ihrem Wesen nach in einem Durcheinander von anfänglichen Erregungs- und darauf folgenden oder von vorne herein auftretenden Lähmungszuständen der verschiedenen Functionsgebiete des Mittelgehirns und der Medulla oblongata, wodurch zugleich mit Krämpfen allgemeine Lähmung und Collaps auftreten, und der Tod durch den letzteren und durch directe Respirationslähmung herbeigeführt wird. Eine Abstumpfung der Empfindlichkeit der peripheren Nerven lässt sich bei dieser Applicationsweise nicht nachweisen.

Die bisher an Thieren ausgeführten Versuche sind nur mit einiger Vorsicht zu verwerthen, da es nicht immer beachtet ist, ob das zur Ausführung derselben verwendete Cocaïn frei von Ekgonin und Methylekgonin war.

An Kaninchen, Katzen und Hunden verursacht das Cocaïn anfangs grosse Unruhe, Aufregung und starken Bewegungstrieb, dann folgt Beruhigung und nach kleineren Gaben bald Erholung; nach grösseren, etwa nach 15—20 mg pro kg Körpergewicht an Hunden, 50—60 mg an Kaninchen, gesellen sich zu den vorigen Erscheinungen Schwäche, Lähmungszustände, Krämpfe und Bewusstlosigkeit; doch kommt es noch zur Erholung. Noch grössere Mengen, etwa 0,1 g an Kaninchen (v. Anrep, 1880), verursachen den Tod unter Koma, Krämpfen und Athemlähmung. Bevor letztere eintritt, ist die Respiration erst einfach beschleunigt, dann dyspnoïsch.

Von Krämpfen unterbrochene Lähmungszustände sind auch an Fröschen die wesentlichen Erscheinungen der Cocaïnwirkung.

An den Circulationsorganen fällt besonders bei Hunden eine lebhafte Beschleunigung der Pulsfrequenz auf, die anscheinend von einer Lähmung der peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern abhängt, ähnlich derjenigen, die an diesen Vorrichtungen schliesslich durch Pilocarpin und Nicotin hervorgerufen wird. Der Pulsbeschleunigung entspricht eine Steigerung des Blutdrucks wie nach Vagusdurchschneidung. Vielleicht ist dabei auch eine Verengerung der Gefässe im Spiele.

An Menschen hat man nach subcutaner Injection und nach Bepinselungen von Schleimhäuten mit Cocaïn, von denen weiter

unten die Rede sein wird, nicht selten selbst nach kleineren Gaben Vergiftungserscheinungen beobachtet. Zuweilen mögen Ohnmachten, psychische Störungen und andere nervöse Zufälle, die an Kranken bei Operationen oder an Personen während der Morphinentwöhnung nach der Anwendung des Cocaïns vorgekommen sind, als Wirkungen des letzteren gedeutet sein. Auf solche Zufälle lassen sich wohl auch, wenigstens theilweise, die Angaben zurückführen, dass zuweilen bei subcutaner Injection schon Gaben von 10—40 mg schwere Vergiftung hervorgerufen hätten, während die tödtliche Gabe bei dieser Applicationsweise auf 0,2—0,3 g angegeben wird und sogar Mengen von 1,0 g mitunter vertragen wurden. Deshalb ist es nicht leicht, mit Sicherheit die Erscheinungen zu bezeichnen, die ausschliesslich von der Vergiftung abhängen. In den leichteren Graden der letzteren hat man Benommenheit, rauschähnliche Zustände, Schwindel und Kopfweh, ferner Blässe des Gesichts, Kältegefühl an Rumpf und Extremitäten, Pupillenerweiterung, Gefühl von Trockenheit und Zusammenschnürung im Halse, Schluckkrämpfe, zuweilen Pulsbeschleunigung, endlich Uebelkeit, Brechneigung, grosse Schwäche und angeblich Vermehrung oder Verminderung der Harnsecretion beobachtet. Die schwereren Fälle verlaufen bei Menschen unter ganz ähnlichen Erscheinungen wie bei Thieren. Es treten Bewusstlosigkeit, Dyspnoë, gesteigerte Reflexthätigkeit und Krämpfe ein.

Von diesen acut auftretenden Fällen sind die chronischen Vergiftungen zu unterscheiden, die dem chronischen Morphinismus entsprechen und durch gewohnheitsmässigen Cocaïngebrauch entstehen.

In den Berichten der Reisenden über die Coca finden sich auch Angaben über eine eigenthümliche Krankheit, die sich allmälig bei den Cocakauern (Coqueros) in Folge von Unmässigkeit im Gebrauch dieses Genussmittels ausbildet. Unter den Symptomen werden insbesondere Verdauungsstörungen, Heisshunger mit Appetitlosigkeit abwechselnd, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Apathie, Schwäche, Abmagerung, erst icterische, dann anämische Färbung der Haut genannt. Nach einigen Jahren treten Oedeme, Ascites, Marasmus auf, und es erfolgt der Tod.

Nach der Einführung des Cocaïns in die Praxis häuften sich von Tag zu Tag die Fälle, in denen dieses Mittel zur Entwöhnung von der Morphinsucht angewandt wurde. Diese Anwendung sowie der Missbrauch aus anderen Veranlassungen haben zu einer Cocaïnsucht geführt. Soweit sich die Folgen derselben von denen der Morphinsucht trennen lassen, gleichen

sie denen, die, wie eben angegeben, in ähnlicher Veranlassung bei den Coqueros auftreten, und sind besonders durch psychische Störungen und hochgradigen Marasmus gekennzeichnet.

Seine praktische Bedeutung verdankt das Cocaïn der bereits erwähnten **lähmenden Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven.** Bringt man eine Lösung desselben mit Schleimhäuten oder anderen Körperstellen in Berührung, welche wässrige Flüssigkeiten zu resorbiren vermögen, so werden sie mehr oder weniger unempfindlich gegen alle Reize und Eingriffe, welche Schmerz oder Reflexvorgänge hervorrufen. Ebenso werden an solchen Stellen der Temperatur- und Tastsinn abgestumpft und bei der Berührung des Mittels mit der Nasen- und Mundschleimhaut die Geruchs- und Geschmacksempfindungen vermindert.

In der medicinischen Praxis findet daher das Cocaïn als locales Anästheticum die ausgedehnteste Anwendung. Bestehende Schmerzen und andere unangenehme Empfindungen werden durch dasselbe unterdrückt, wenn der Sitz derselben ein oberflächlicher ist. Unter der gleichen Voraussetzung lassen sich chirurgische, ophthalmiatrische und andere Operationen schmerzlos ausführen. Am wirksamsten und erfolgreichsten erweist sich das Mittel an solchen Körpertheilen, die wegen ihres Reichthums an oberflächlich gelegenen Nervenendigungen nicht nur sehr empfindlich sind, sondern ausserdem auch lebhafte Reflexvorgänge vermitteln, welche bei Operationen zuweilen lästiger als der Schmerz sind. Dies ist namentlich am Auge und an der Schleimhaut des Rachens der Fall.

Um die gewünschten Theile unempfindlich zu machen, wendet man Lösungen des salzsauren Salzes von verschiedener Concentration in Form von Bepinselungen, Einspritzungen, Einträufelungen und Auflegen von Compressen an, je nach der Beschaffenheit der Localität. Am Rachen, Kehlkopf, an der Nase und den Geschlechts- und Harnorganen sind Lösungen von 10—20 % am zweckmässigsten. Am Auge dienen zum Einträufeln solche von 2—10 %. Doch müssen die schwächeren mehrmals eingeträufelt werden, wenn die Unempfindlichkeit vollständig sein soll. Die Wirkung, die in wenigen Minuten eintritt, dauert an den Schleimhäuten nicht länger als 10—15 Minuten.

Eine Erregung der Nervenendigungen scheint der Lähmung nicht vorauszugehen. Wenn man zuweilen bei Einträufelungen von Cocaïnlösungen in das Auge vorübergehend Brennen beobachtet hat, so ist

das vermuthlich von der Beschaffenheit der Lösungen, z. B. von einem Gehalt derselben an überschüssiger Salzsäure u. dergl., abhängig gewesen.

Die Schleimhäute sind während der Cocaïnanästhesie blutleer und blass. Auch wird eine Verminderung der Secretion derselben und eine Abnahme vorhandener Schwellungen angegeben. Man führt diese Erscheinungen auf Gefässcontractionen zurück. Eine Verengerung der Arterien des Augenhintergrundes haben nur einzelne Beobachter gesehen. Als weitere Folgen der Cocaïnapplication hat man am Auge Erweiterung der Lidspalte, Mattwerden der Cornea und Conjunctiva und eine Temperaturherabsetzung bis zu 1,5°, die mit Kältegefühl verbunden war (Weber, 1884), beobachtet.

Sowohl bei der Einträufelung des Cocaïns in das Auge als auch bei allgemeinen Vergiftungen tritt ganz constant eine Pupillenerweiterung ein, die 15—20 Minuten nach der localen Application beginnt und mehrere Stunden andauert. Die Erweiterung ist nicht maximal, die Pupille reagirt auf Licht, wird durch Physostigmin und Pilocarpin verengert (Weber) und durch Atropin an Thieren erweitert (v. Anrep). Die Accommodation zeigt ein entsprechendes Verhalten, indem der Nahepunkt hinausgerückt wird, ohne dass eine völlige Lähmung vorhanden ist. Bei den zahlreichen Versuchen, diese Pupillenerweiterung und Accommodationsstörung zu erklären, hat man neben einer Reihe anderer Momente auch die in solchen Fällen so beliebte Sympathicusreizung herangezogen, die man auch für den selbst an Fröschen (Moréno y Maiz) neben jenen Erscheinungen beobachteten Exophthalmus verantwortlich machen will. Es handelt sich dabei aber offenbar nur um die Folgen des Fortfalls reflectorischer Erregungen.

An der äusseren Haut bleiben selbst concentrirte Cocaïnlösungen ohne jede Wirkung, weil die intacte Epidermis eine Resorption des Cocaïns so wenig wie jeder anderen Substanz aus wässrigen Lösungen zulässt.

Man wendet das Alkaloïd in Form subcutaner Injectionen auch an, um tiefer liegende Theile unempfindlich zu machen, wie es bei Eröffnung von Abscessen, Incisionen von Panaritien, bei Enucleationen des Bulbus und bei Tenotomien sowie bei Neuralgien erforderlich ist. Dies gelingt zuweilen soweit, dass jene Operationen fast schmerzlos ausgeführt werden können; denn auch in der Tiefe finden sich sensible Nerven-

endigungen, die das Cocaïn unempfindlich macht. Da ihre Zahl eine weit grössere ist, als die der Nervenfasern, so wird der Schmerz bei einem Schnitt in derartig anästhesirte Theile weit geringer sein als zuvor. Doch ist das nicht immer der Fall. Oefter sind solche Operationen namentlich in der Tiefe des Auges nach der Anwendung des Cocaïns nicht weniger schmerzhaft als ohne dieselbe.

Es darf als sicher angenommen werden, dass das Cocaïn auch auf die Nervenstämme anästhesirend wirkt, vorausgesetzt, dass es in das Innere der Nervenröhren bis zur Markfaser eindringt. Das geschieht aber nur dann, wenn die blossgelegten Nervenfasern direct mit der Lösung bestrichen (Torsellini, 1885) oder mit dem Cocaïn in Substanz bestreut werden (Kochs, 1886).

In demselben Sinne wie äusserlich gebraucht man das Cocaïn auch innerlich, um die Magenschleimhaut zu anästhesiren, in der Absicht, dadurch entweder unangenehme Empfindungen, wie sie insbesondere bei Dyspepsien und Magenkatarrhen vorkommen, zu unterdrücken oder wenigstens zu mildern, oder den Einfluss von Brechreizen, z. B. in der Schwangerschaft und bei der Seekrankheit, abzustumpfen.

Von dieser Wirkung auf die Magenschleimhaut hängt zum Theil auch die **Bedeutung des Cocaïns als Genussmittel** ab, indem das Gefühl von Hunger und Durst, soweit es von dem Zustand des Magens abhängt, wie andere Sensationen unterdrückt wird. Doch kommen bei der Beurtheilung dieser Bedeutung in noch höherem Masse die Wirkungen nach der Resorption in Betracht. Dieses Alkaloïd erzeugt vom Blute aus selbst bei Vergiftungen keine nachweisbare Lähmung der sensiblen Nerven; dennoch darf man voraussetzen, dass eine Wirkung in diesem Sinne nicht ganz fehlt. Wenn sie ihrer Stärke nach auch nicht genügt, um eine vollständige Unempfindlichkeit der sämmtlichen Nervenendigungen des Körpers herbeizuführen, so kann sie dennoch ausreichend sein, um eine abnorm gesteigerte Reizbarkeit jener Gebilde aufzuheben oder den Einfluss aussergewöhnlicher Reize zu mässigen und damit eine ganze Reihe von unangenehmen Sensationen zu beseitigen, wie sie namentlich körperliche und geistige Anstrengungen zu begleiten pflegen. In ähnlicher Weise wirken kleine Gaben von Morphin schmerzstillend, obgleich sie eine allgemeine Anästhesie nicht hervorbringen.

Es ist nach dieser Sachlage leicht verständlich, dass die wohlthätigen Wirkungen des Cocaïns bei seinem Gebrauch

als Genussmittel nicht unter allen Umständen regelmässig und im Allgemeinen erst nach grösseren Gaben eintreten, und dass bei der Anwendung der letzteren sich leicht Vergiftungen unter den oben geschilderten Collapserscheinungen einstellen. Wenn man schliesslich auch noch die chronische Vergiftung berücksichtigt, so ergiebt sich hinsichtlich der Beurtheilung des Cocaïns als Genussmittels das Gesammtresultat, dass sein Gebrauch in vielen Fällen wohlthätig und nützlich, in anderen unsicher und gefährlich, auf die Dauer aber immer schädlich ist.

Das Cocaïn enthält in äther- oder vielmehr esterartiger Bindung ein Methyl und ein Benzoÿl, welche, wie erwähnt, als Methylalkohol und Benzoësäure sich abspalten lassen. Tritt bloss das Methyl aus, so entsteht das Benzoylekgonin, welches an Fröschen tetanische Krämpfe und Muskelsteifigkeit verursacht, aber keine anästhesirende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven hat (Stockman, 1886).

Verbindet man das Benzoylekgonin in der ursprünglichen Weise mit Methyl, so entsteht wieder Cocaïn. Wird an die Stelle des Methyls ein anderes Alkyl eingeführt, z. B. Aethyl oder Propyl, so behalten diese Verbindungen, also z. B. das Cocäthylin und Cocapropylin, die local anästhesirende Wirkung (Poulsson, 1890).

In dem Cocaïn ist auch ein Methyl an das N-Atom gebunden. Durch die Entfernung dieser Methylgruppe aus dem Cocaïn, Cocäthylin und Cocapropylin entstehen die demethylirten Cocaïne oder Norcocaïne, die in unverändertem oder sogar verstärktem Masse local anästhesirend wirken (Poulsson, 1890).

Es kann in dem Cocaïn auch das Benzoyl durch andere aromatische Säurereste ersetzt werden. Von solchen Cocaïnen sind das Cinnamylcocaïn und Isatropylcocaïn, welche bei der Spaltung Zimmtsäure und Isatropasäure (Cocasäure, Truxillsäure) geben, in den Cocablättern gefunden worden; andere hat man künstlich dargestellt. Durch diesen Ersatz der Benzoësäure durch eine andere aromatische Säure scheint die local anästhesirende Wirkung mehr oder weniger vollständig verloren zu gehen.

In den javanischen Cocablättern ist ein Alkaloïd enthalten, welches man Tropacocaïn genannt hat und welches stärker anästhesirend wirkt und weniger giftig ist als das Cocaïn (Chadbourne, 1892). Die Symptome seiner Wirkung auf das Centralnervensystem bestehen in Unruhe, Benommenheit, klonischen und tonischen Krämpfen, Temperatursteigerung und Respirationslähmung. Dieses Tropacocaïn soll die Benzoylverbindung des Pseudotropin sein. Doch ist diese Zusammensetzung kaum wahrscheinlich, weil das Hyoscin, welches eine Pseudotropinverbindung ist, nur atropinartig wirkt.

Das gewöhnliche Cocaïn ist optisch linksdrehend. Durch Erhitzen mit Alkalien geht es in die rechtsdrehende Modification, das Rechtscocaïn, über (Einhorn, 1889), welches sich in Be-

zug auf seine locale und allgemeine Wirkung von dem Linkscocaïn nur dadurch unterscheidet, dass die locale Anästhesie an Schleimhäuten unter den gleichen Bedingungen rascher eintritt, aber auch rascher verschwindet, als nach Application des letztgenannten Alkaloïds (Poulsson, 1890). Auch von dem Ekgonin, den Norcocaïnen und den Cocaïnen, welche Aethyl (Cocäthylin), Propyl, Butyl und Amyl an Stelle des Methyls enthalten, giebt es je eine links- und eine rechtsdrehende Verbindung, die sich durch ihre Wirkungen anscheinend nicht oder nicht wesentlich von einander unterscheiden.

**Cocaïnum hydrochloricum,** salzsaures Cocaïn. Farblose, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Krystalle. Das freie, ebenfalls krystallisirbare Alkaloïd wird beim Erhitzen mit Wasser schon unter 100° durch Abspaltung von Benzoësäure zersetzt. Gaben innerlich oder subcutan 0,02—**0,05!** täglich **0,15**. Aeusserlich vergl. S. 82.

### 11. Gruppe des Atropins.

Das zuerst in der Tollkirsche, Atropa Belladonna, gefundene Alkaloïd Atropin besteht aus einer ätherartigen Verbindung des basischen Tropins mit der Tropasäure. Das Tropin ist wenig wirksam; wird es aber mit einem Säurerest verbunden, wie es im Atropin der Fall ist, so erlangt es die eigenartigen Wirkungen des letzteren (Buchheim, 1876). Solche Tropinverbindungen mit verschiedenen aromatischen Säuren sind nach einer bequemen Methode in grösserer Zahl dargestellt und Tropeïne genannt worden (Ladenburg, 1879).

Das **Atropin,** $C_{17}H_{23}NO_3$, ist also Tropasäure-Tropin und findet sich in der Tollkirsche, in der Scopolia japonica, als Daturin im Stechapfel und wohl auch im Bilsenkraut. —

Das **Hyoscyamin** ist ebenfalls Tropasäure-Tropin, also mit dem Atropin isomer, und geht durch Schmelzen oder durch Alkalien bei gewöhnlicher Temperatur in das letztere über. Es kommt im Bilsenkraut, Hyoscyamus niger, in einer krystallisirbaren und amorphen Modification vor und ist auch in der Tollkirsche und im Stechapfel enthalten (Ladenburg). Mit dem Hyoscyamin ist das in der Duboisia myoporoïdes vorkommende Duboisin nicht identisch. Letzteres wirkt fünf Mal stärker als jenes und bringt an Fröschen Krämpfe hervor, was das Hyoscyamin nicht thut. —

Das Belladonin oder Belladoninsäure-Tropin (Buchheim) ist ebenfalls ein Bestandtheil der Tollkirsche. Das aus dem Atropin durch Wasserabspaltung entstehende Apoatropin (Pesci) oder Atropamin (Hesse, 1892) geht durch Säuren in Belladonin über (Merck, 1893). —

Ein weiteres Isomeres des Atropins ist das Mandragorin, welches aus der Atropa Mandragora, dem Schlaf- und Zaubermittel der Alten, erhalten wurde (Ahrens, 1889).

Von den künstlich aus dem Tropin mit verschiedenen aromatischen Säuren dargestellten, im Pflanzenreich nicht vorkommenden Tropeïnen ist zunächst das Benzoësäure- oder Benzoyltropin zu nennen, weil sich an dasselbe die Entdeckung knüpft, dass die Verbindung mit einer aromatischen Säure das Tropin wirksam macht (Buchheim, 1876).

Das **Homatropin**, welches bisher das einzige künstlich dargestellte Tropeïn ist, das praktische Anwendung findet, wird aus Phenylglykolsäure (Mandelsäure) und Tropin erhalten (Ladenburg).

In dem **Scopolamin**, $C_{17}H_{21}NO_4$, welches zuerst in der Scopolia atropoïdes gefunden wurde, aber auch im Hyoscyamus niger vorkommt, ist nicht das Tropin, sondern eine andere Base, das Scopolin, $C_8H_{13}NO_2$, mit der Tropasäure verbunden.

Die von Ladenburg **Hyoscin** genannte Base, deren Identität mit dem Scopolamin neuerdings behauptet wird (Hesse, 1892), findet sich im Hyoscyamus und ist mit dem Atropin und Hyoscyamin isomer. Sie giebt aber bei der Spaltung neben Tropasäure nicht Tropin, sondern das mit dem letzteren isomere Pseudotropin (Ladenburg).

Das Hyoscin des Handels, welches für praktische Zwecke gebraucht wird und in die Pharmakopöe aufgenommen ist, besteht entweder ganz (E. Schmidt, 1892) oder mindestens zum grossen Theil aus Scopolamin.

Der Character der Wirkung ist bei allen Tropeïnen der gleiche. Die Abweichungen sind im Wesentlichen nur quantitativer Natur.

Die typische Atropinwirkung betrifft die verschiedensten Gebiete des centralen Nervensystems und eine Reihe peripherer Organe. An diesen wird von vorne herein eine Lähmung gewisser Nervenelemente, an jenen zunächst eine Erregung und dann erst die Lähmung hervorgebracht.

**Zu den peripheren Organgebieten, auf welche das Atropin lähmend wirkt,** gehören die Adaptations- und Accommodationsapparate des Auges, die Hemmungsvorrichtungen des Herzens, alle eigentlichen Drüsen, die motorischen Nervenelemente in den Organen mit glatten Muskelfasern, namentlich im Darm. Das Muscarin erregt genau dieselben Theile, die das Atropin lähmt.

Am Auge wird durch die Einträufelung der verdünntesten Atropinlösungen eine Erweiterung der Pupille hervorgerufen und die Möglichkeit des Accommodirens für die Nähe völlig aufgehoben.

Die Pupillenerweiterung ist am stärksten bei Menschen, Hunden und Katzen, schwächer und vergänglicher bei Kaninchen. Bei Fröschen tritt sie erst nach grossen Gaben ein; bei Vögeln fehlt sie ganz (Kieser, 1804; Wharton Jones, 1857, u. A.). Doch wird die Irismuskulatur, die bei

diesen Thieren aus quergestreiften Fasern besteht, durch Lösungen von 2—5% Atropin gelähmt (H. Meyer, 1893).

Diese Wirkung auf die Pupille ist eine locale und betrifft Organelemente der Iris; denn die Erweiterung bleibt auf das vergiftete Auge beschränkt und tritt bei vorsichtiger seitlicher Auftragung des Atropins an der entsprechenden Seite zuerst auf (Fleming, 1863), was nicht geschehen könnte, wenn das Centralnervensystem bei dem Vorgange betheiligt wäre. An Fröschen lässt sie sich sogar am ausgeschnittenen Auge erzeugen (de Ruiter).

Die Ursache der Erweiterung besteht in einer Lähmung der letzten Endigungen oder Endapparate des Oculomotorius in der Iris.

Für diese Auffassung sprechen die folgenden Thatsachen. Während am normalen Auge bei elektrischer Reizung des Oculomotorius in Folge der Contraction des Sphincter Iridis Pupillenverengerung eintritt, bleibt die letztere am atropinisirten Auge sowohl bei Reizung des genannten Nerven in der Schädelhöhle (Bernstein und Dogiel, 1866), als auch der Ciliarnerven (Hensen und Völckers, 1866) vollständig aus. Dagegen bringt die directe Reizung des Sphincter mit Hilfe von 4 Elektroden, von denen je 2 einander diametral gegenüberstehend, auf den, dem inneren Irisrande entsprechenden Theil der Cornea aufgesetzt werden, wenigstens in einzelnen Fällen auch am vergifteten Auge noch Verengerung hervor (Bernstein und Dogiel), so dass also der Sphinctermuskel noch erregbar ist, wenn der Einfluss vom Oculomotorius her bereits aufgehört hat. Es wird daher der letztere durch das Atropin gelähmt. Doch scheint der Sphinctermuskel bei starker Atropinisirung wie andere glatte Muskeln ebenfalls eine Lähmung zu erfahren. Auf solche Fälle ist wohl das öftere Ausbleiben der Verengerung bei der directen Irisreizung zurückzuführen.

An dem unter dem Einfluss einer maximalen Atropinwirkung stehenden Auge lässt sich durch Vermittelung des Oculomotorius überhaupt keine Pupillenverengerung zu Wege bringen, also weder durch den Lichtreiz, noch durch das später in dieser Beziehung zu erwähnende Muscarin. Dagegen erzeugt das Physostigmin, welches nicht wie das Muscarin auf die Endapparate des Oculomotorius, sondern direct auf die Irismuskeln erregend wirkt, auch am atropinisirten Auge eine Zusammenziehung der letzteren und, durch Ueberwiegen des stärkeren Sphincter über den schwächeren Dilatatorapparat, eine Verengerung der Pupille. In den Fällen, in denen auch die Trigeminusreizung die Pupille enger macht, wie bei Kaninchen, wird dieser Nerveneinfluss durch das Atropin nicht aufgehoben (Grünhagen, 1875).

Der Sympathicus spielt bei der Atropinwirkung am Auge keine Rolle. Eine durch Erregung dieses Nerven bedingte oder auch nur begünstigte Pupillenerweiterung ist von vorne herein unwahrscheinlich, weil das Alkaloïd an anderen peripheren Organen keinerlei erregende Wirkungen auf Nervenelemente erkennen lässt. Allerdings bringt Sympathicusdurchschneidung wie am normalen so auch am atropinisirten Auge einen gewissen Grad von Pupillenverengerung hervor. Doch lässt sich daraus nur schliessen, dass der vom Centralnervensystem ausgehende normale Tonus dieses Nerven für den Dilatator der Pupille durch das Gift nicht vernichtet wird.

Dass auch die Accommodationslähmung von einer Wirkung des Atropins auf die Endvorrichtungen des Oculomotorius abhängt, lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen. Das einzige Mittel, um während dieser Wirkung einen gewissen Grad von Accommodation für die Nähe herbeizuführen, ist vermöge seiner Muskelwirkung das Physostigmin.

Von den oben genannten Alkaloïden ruft das Atropin die geschilderten Veränderungen am Auge verhältnissmässig langsam hervor. Sie halten aber längere Zeit, selbst mehrere Tage hindurch an. Beim Homatropin treten sie rasch ein, vergehen aber auch schnell. Dieses Verhalten muss von Verschiedenheiten der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der beiden Substanzen abhängig gemacht werden. Das Hyoscyamin und Hyoscin des Handels scheinen in dieser Beziehung in der Mitte zwischen jenen beiden zu liegen.

Das Atropinisiren des Auges bei der Behandlung von Krankheiten dieses Organs hat den Zweck, entweder die Pupille zu erweitern und die tiefer liegenden Theile der ophthalmoskopischen Untersuchuug zugänglicher zu machen, oder die Iris aus dem Bereich der Linse zu bringen. Man setzt ferner voraus, dass dabei in Folge der Verdrängung des Blutes aus den Gefässen der Iris Entzündungszustände dieses Organs gebessert werden.

Früher nahm man auch an, dass unter dem Einfluss des Atropins eine Herabsetzung des intraocularen Druckes eintritt, und dass dadurch eine krankhafte Spannung und Härte des Bulbus vermindert und entzündliche Vorgänge im Innern des letzteren heilsam beeinflusst werden. Neuere, mit den nöthigen Vorsichtsmassregeln an chloroformirten Thieren ausgeführte manometrische Messungen am Auge haben indessen ergeben, dass das Atropin in der gewöhnlich zur Herbeiführung von Mydriasis gebrauchten Gabe in den Conjunctivalsack gebracht, eine Erhöhung des intraocularen Druckes hervorbringt (Graser und Höltzke, 1883). Diese Drucksteigerung soll aber nicht direct von dem Atropin, sondern von der Pupillenerweiterung abhängen, welche unter allen Umständen am vergifteten und normalen Auge den Kammerdruck erhöht, während jede Pupillenverengerung ihn erniedrigt (Höltzke, 1885).

Hierbei ist aber zu beachten, dass in der Chloral- und demnach wohl auch in der Chloroformnarkose der intraoculare Druck herabgesetzt ist und dass zugleich die durch Atropin verursachte Pupillenerweiterung verschwindet und erst nach dem Erwachen der Thiere wiederkehrt (Ulrich, 1887).

Am Herzen lähmt das Atropin nach kleineren Gaben nur jene Vorrichtungen, die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes und an Fröschen auch des Herzvenensinus einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbeiführen. Es gelingt dann durch kein Mittel, weder durch jene Reizungen, noch durch das Muscarin, auch nur die geringste Andeutung der sogenannten Hemmungswirkung zu erzielen. Dabei verhält sich das Herz im Uebrigen völlig wie ein normales.

Befinden sich diese Vorrichtungen beständig unter dem Einfluss einer vom Centralnervensystem in der Bahn des Vagus fortgeleiteten Erregung, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen im hohen Grade bei Menschen und Hunden, in geringerem bei Katzen der Fall ist, so steigt die Pulsfrequenz bei der Atropinvergiftung in Folge des Fortfalls dieses continuirlichen Vagustonus, und der Blutdruck geht in die Höhe. Beim Menschen und beim Hunde können die Pulszahlen den doppelten Betrag der normalen übersteigen. Am Kaninchen macht sich diese Erscheinung nur in geringem Grade und an Fröschen in der Regel gar nicht bemerkbar.

Von den Tropeïnen wirkt das Belladonnin am schwächsten auf die Hemmungsvorrichtungen, die übrigen verhalten sich ziemlich gleich. Am leichtesten tritt diese Vaguslähmung bei Fröschen, am schwersten bei Kaninchen, ziemlich leicht beim Menschen ein.

Die Secretion aller eigentlichen Drüsen wird durch das Atropin unterdrückt. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisirten Thieren keine Speichelabsonderung hervor (Keuchel, 1868), während die Drüsengefässe dabei nach wie vor erweitert werden (Heidenhain, 1872). Die Schweiss- und die Schleimsecretion hören auf, die durch Muscarin vermehrte Absonderung des Pankreas wird unterdrückt (Prevost, 1874), die der Galle vermindert (Prevost). Reizung des Ischiadicus ruft an jungen Katzen keine Schweissbildung an der Pfote mehr hervor (Luchsinger, 1877). Man hat sogar die Milchsecretion nach arzneilichen Gaben von Belladonna ausbleiben sehen (Goulden, 1856); nach Atropin wurde an einer Ziege die Menge der Milch vermindert, die Concentration dagegen vermehrt (Hammerbacher, 1884), so dass das Mittel also hauptsächlich die Ausscheidung des Wassers durch die Milchdrüse beschränkt. An allen diesen Drüsen werden die durch das Mus-

carin oder Pilocarpin verursachten Hypersecretionen durch das Atropin prompt unterdrückt, und nach vorheriger Einverleibung kleiner Mengen des letzteren bleiben die beiden genannten Alkaloïde ohne jeden Einfluss auf die secretorische Drüsenthätigkeit. Nach neueren Untersuchungen vermindert das Atropin auch die Harnsecretion (Thompson, 1894).

Den bisher geschilderten Wirkungen entsprechen bei Vergiftungen am Menschen sehr auffällige Erscheinungen. Die Pupille ist erweitert, gegen Licht unempfindlich, das Auge dunkel, glänzend, der Puls frequent, voll und hart. Die Verminderung und Unterdrückung der Secretionen verursacht Schlingbeschwerden oder Unvermögen zu Schlucken, Trockenheit des Mundes, Rachens und der Haut. In einem Vergiftungsfalle war die brennend heisse Haut hier und da mit Schweiss bedeckt (Guerson, 1833). Später auftretender Schweiss hat die gleiche Ursache wie in der Agonie.

An den Organen mit glatten Muskelfasern ist der Einfluss des Atropins auf die Peristaltik des Darms besonders zu beachten. Diese Bewegung wird insbesondere an Katzen durch die kleinsten Mengen des Alkaloïds vollständig sistirt, wenn sie bloss von den motorischen Ganglien in der Darmwand ihre Impulse empfängt. Sind die Darmbewegungen von vorne herein durch eine directe Erregung der Muskeln verursacht, so bleibt die Wirkung des Atropins mehr oder weniger vollständig aus. Auf die Darmmuskulatur dagegen wirkt das Atropin in kleinen Gaben erregend. An Katzen und Kaninchen beobachtet man nach Gaben bis zu 1 mg oft heftige, längere Zeit andauernde Peristaltik. Zuweilen ist die letztere nur mässig, fehlt aber selten ganz. Nach etwas grösseren Gaben bleibt die Muskulatur wenigstens erregbar und contrahirt sich auf directe Reizung, ohne dass es indess zu einer Peristaltik kommt. Nach sehr grossen Mengen erfährt auch die Muskelerregbarkeit eine merkliche Abschwächung.

Das Muscarin, Pilocarpin und Nicotin sind am atropinisirten Darm ohne Wirkung. Wenn man an hungernden Kaninchen, deren Darm keinerlei Bewegungen zeigt, die Nebennieren exstirpirt, in welchen die Hemmungsnerven für den Darm verlaufen, und dann den Vagus peripher reizt, so treten, unabhängig von der hemmenden Wirkung auf das Herz, meist lebhafte peristaltische Darmbewegungen ein. Auch diese bleiben vollständig aus, wenn der Darm unter Atropinwirkung steht (Jacobj, 1891). Das Physostigmin, welches direct die Muskulatur erregt, ruft da-

gegen noch lebhafte Peristaltik oder sogar heftige tetanische Contractionen hervor.

Aus diesen Thatsachen kann geschlossen werden, dass das Atropin gewisse in der Darmwand gelegene Nervenelemente und zwar wahrscheinlich Ganglienzellen, von welchen die regulären Darmbewegungen abhängig sind, unerregbar macht. Die Wirkungen des Alkaloïds auf die Darmmuskulatur spielen bei der Vergiftung des Gesammtthieres nur eine untergeordnete Rolle.

An den übrigen Organen mit glatten Muskelfasern, am Magen, an der Milz, der Harnblase und dem Uterus tritt die Wirkung des Atropins nur dann deutlich hervor, wenn sich diese Organe im Zustande einer krampfhaften Contraction befinden, wie es namentlich bei der Muscarin- und Pilocarpinvergiftung geschieht. Das Atropin führt vollständige Erschlaffung herbei. Physostigmin erzeugt dann wie am Darm wieder krampfhafte Contractionen.

Andere periphere Gebiete werden von dem Atropin nicht direct beeinflusst. Eine Erregung der Endigungen der sensiblen Nerven beim Einreiben in die Haut, ähnlich wie nach Veratrin und Aconitin, wird von einzelnen Beobachtern behauptet (Bouchardat und Stuart Cooper, 1848), von anderen geleugnet (Fleming, 1863). An Katzen sieht man unmittelbar nach der Einträufelung von Atropinlösungen in das Auge einen starken Speichelfluss auftreten, der vielleicht durch eine solche sensible Reizung auf reflectorischem Wege bedingt ist.

Alle diese Atropinwirkungen an peripheren Organen liessen sich zweckmässig in der Therapie verwerthen, wenn es möglich wäre, sie ähnlich wie am Auge mit Sicherheit an dem gewünschten Organ isolirt hervorzurufen und in beliebiger Stärke lange Zeit hindurch zu unterhalten. In der Regel aber treten die Wirkungen mehr oder weniger gleichzeitig an allen Organen ein oder an solchen sogar am frühesten, an denen man sie am wenigsten wünscht. Zu den Wirkungen der letzteren Art gehört namentlich die Pulsbeschleunigung, die nicht nur lästig, sondern unter Umständen sogar gefährlich ist. Unter den zahllosen möglichen Tropeïnen werden sich bei eingehender Untersuchung voraussichtlich auch solche finden, die am Menschen ausschliesslich oder doch vorwiegend nur die eine oder die andere dieser Wirkungen hervorbringen.

Bei geschickter Handhabung lassen sich aber auch mit dem Atropin und dem Belladonnaextract heilsame Erfolge erzielen. In manchen Fällen werden Speichelfluss und profuse Schweisse

unterdrückt, in anderen bleibt das Mittel ohne Einfluss auf diese Krankheitserscheinungen, wahrscheinlich weil hier Erkrankungen des Drüsengewebes, auf welches sich die Atropinwirkung nicht erstreckt, die Ursache der Hypersecretion sind.

Die Inhalation verstäubter Atropinlösungen kann dazu beitragen, eine vermehrte acute Schleimsecretion der Bronchien zu vermindern und dadurch Husten zu mässigen. Vielleicht werden dabei auch krampfhafte Zustände an diesen Organen beseitigt.

Man hat ferner die Beobachtung gemacht, dass hartnäckige Stuhlverstopfungen, die keinem Abführmittel weichen wollten, nach dem Einnehmen von Belladonnaextract zuweilen rasch und sicher gehoben werden. Es sind vermuthlich solche Fälle, in denen, wie bei der Bleikolik, die Retention der Fäcalmassen durch krampfhafte Einschnürungen einzelner Darmtheile verursacht wird. Mässige Mengen von Atropin vermögen den Krampf zu heben, ohne die Bewegungen des Darms, welche zur Fortschaffung der Fäces erforderlich sind, unmöglich zu machen, zumal das Alkaloïd, wie oben angegeben, die Darmmuskulatur zunächst ein wenig erregt.

Die Bedeutung der Anwendung des Belladonnaextracts statt des reinen Atropins ist in derselben Weise zu beurtheilen, wie die des Krähenaugenextracts (S. 69) und Opiums (S. 75).

Am schwierigsten dürfte eine zweckmässige Applicationsweise des Atropins gefunden werden, um durch eine rein locale Wirkung auf den Uterus krampfhafte Contractionen desselben mit einiger Sicherheit zu beseitigen. Auch ist die Wirkung auf dieses Organ noch nicht genügend klar gestellt.

Endlich kann daran gedacht werden, einen übermässigen Tonus der herzhemmenden Vagusfasern zu vermindern, namentlich wenn im Verlauf von Gehirnkrankheiten als Folge des Gehirndrucks eine gefährliche Verlangsamung der Pulsfrequenz auftritt. Vorläufig sind wir nicht im Stande, ein für diesen Zweck geeignetes Tropeïn zu bezeichnen.

Auch auf die peripheren Endigungen der Lungenfasern des Vagus wirkt das Atropin lähmend. An Kaninchen bleibt periphere Vagusreizung, die im normalen Zustande unabhängig von der Herzwirkung durch Verengerung der feineren Bronchien eine bedeutende Abnahme des Volums der einzelnen Athemzüge verursacht, nach der Vergiftung mit 2 mg Atropin ohne jeden Einfluss auf das Respirationsvolum (Dreser, 1890).

Die **Wirkungen der Tropeïne auf das centrale Nervensystem** sind am Menschen für das Atropin und zum Theil für das Hyoscyamin genauer bekannt.

An Fröschen tritt allgemeine Lähmung und in Folge dessen Aufhören der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen ein, hierauf folgen nach Atropin (Fraser, 1869), Belladonnin (Harnack, 1877), Benzoyltropin (Buchheim, 1876) und nach Duboisin (S. Ringer und Murrel) lebhafte Convulsionen, während sie nach amorphem und krystallisirtem Hyoscyamin (Hellmann, 1873; Buchheim, 1876; Harnack, 1877), nach Hyoscin (Wood, 1885; Kobert, 1887) und nach Tropin ausbleiben.

Die Gehirnerscheinungen bei Atropinvergiftungen am Menschen bestehen hauptsächlich in Exaltationszuständen der psychischen Functionen. Schwindel, Unruhe und automatische, veitstanzähnliche Bewegungen, beständiges lautes, unzusammenhängendes, sinnloses Reden, Delirien, Tobsucht, Raserei (phantasmata et mania, Dioscorides), Lachlust, seltener Weinen sind neben den Erscheinungen, die von den oben geschilderten Wirkungen auf die peripheren Organe abhängen, in den einzelnen Fällen mehr oder weniger vollständig ausgebildet. Dazu gesellen sich Störungen des Sehvermögens, die nicht bloss auf die Pupillenerweiterung und Accommodationslähmung zurückzuführen sind. Dann folgt allmälig das paralytische Stadium: mit Schlaftrunkenheit, Sopor und Delirien, Koma und leichteren oder heftigeren Convulsionen.

Die häufig beobachtete scharlachartige Röthung der Haut, namentlich des Oberkörpers und die ähnliche Färbung und Turgescenz des Gesichts hängen vermuthlich von einer Erweiterung der Hautgefässe ab, in welche ausserdem reichlich Blut getrieben wird, weil in Folge der Zunahme der Pulsfrequenz der Blutdruck eine erhebliche Steigerung erfährt.

Dosirung des Atropins bei innerlicher Anwendung an Menschen, nach v. Schroff (1852), Michea (1861), Meuriot (1868).

$^1/_2$—1 mg. Trockenheit im Munde, häufig von Durst begleitet.

2 mg. Pupille erweitert, zur Unbeweglichkeit neigend. Pulsbeschleunigung, der in manchen Fällen ein Sinken vorausgeht (Lichtenfels und Fröhlich, 1851; Schroff).

3—5 mg. Kopfschmerz, Trockenheit des Mundes und Rachens, Schlingbeschwerden. Alteration der Stimme bis zur Aphonie (Michea). Trockenheit der Haut, Mattigkeit, taumelnder Gang, Aufregung, Unruhe, hastige Bewegungen (Schroff).

7 mg. Beträchtliche Erweiterung der Pupille, Gesichtsstörungen (Michea).

8 mg. Rauschähnlicher Zustand; unsichere Haltung, schwankender Gang. Bei noch grösseren Gaben erschwertes Harnlassen; Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut (Michea).

10 mg. Apathie, Störung des Bewusstseins bis zur Aufhebung desselben; Hallucinationen, Delirien (Michea).

Das Hyoscyamin wirkt auf das Gehirn etwas anders als das Atropin. Am Menschen sollen nach der Anwendung der amorphen Modification die furibunden Delirien in der Regel nicht vorhanden sein und nach kleineren Gaben sogar der Hang zu Ruhe und Schlaf vorherrschen (v. Schroff, 1856). Auch nach der subcutanen Injection von 5—10 mg krystallinischen Hyoscyamins tritt neben der Pulsbeschleunigung Schlaf ein (Gnauck und Kronecker, 1881).

Noch stärker schlafmachend wirkt nach zahlreichen Beobachtungen an Gesunden und an Geisteskranken das Hyoscin (Gnauck, 1882; Claussen, 1883; Wood, 1885; Bruce, 1886; Kobert und Sohrt, 1887; u. A.) und wird deshalb in Gaben von 0,5—1,0 mg als Beruhigungsmittel bei psychischen Erregungszuständen vielfach empfohlen. Doch verursacht es zuweilen schon in diesen kleinen Gaben ausser Schwindel, Kopfschmerz und Taumeln schwerere Gehirnstörungen nach Art des Atropins und wie dieses die von den entsprechenden Wirkungen auf die peripheren Organe abhängigen Vergiftungserscheinungen.

Als allgemeine Indication für die Anwendung der Atropinwirkungen auf das Centralnervensystem ergiebt sich die Bekämpfung von Lähmungszuständen des Gehirns. Doch ist bei der Lähmung der Respirations- und Gefässnervencentren, also beim gewöhnlichen Collaps, kein Nutzen zu erwarten. Dagegen gelingt es, insbesondere bei der Morphinvergiftung, gegen welche das Atropin in neuester Zeit am häufigsten empfohlen ist und bei welcher es an Hunden die Athmungsgrösse deutlich zu steigern vermag (Volmer, 1892), aber auch in Nerven- und Geisteskrankheiten, eine oder die andere Lähmungserscheinung des Gehirns zu beseitigen oder wenigstens zu mässigen. Der Erfolg hängt von der Beschaffenheit des concreten Falles ab und lässt sich daher nicht für die verschiedenen Krankheiten im Allgemeinen voraussagen. Die bisher gewonnenen empirischen Resultate sind voller Widersprüche, weil der Anwendung in der Regel keine scharf umschriebene Indication zu Grunde gelegen hat.

1. **Atropinum sulfuricum**, Atropinsulfat. Farblose, in Wasser sehr leicht lösliche krystallinische Masse. Gaben innerlich 0,0005—**0,001!**,

täglich bis **0,003!**, subcutan 0,0002—0,0005, täglich bis 0,003, in Lösungen. Zum Einträufeln in das Auge dienen gewöhnlich Lösungen von 1–2%.

2. **Homatropinum hydrobromicum**, Homatropinhydrobromid. Weisses krystallinisches Pulver. Gaben **0,001!**, täglich **0,003!**

3. **Hyoscinum hydrobromicum**, Hyoscinhydrobromid, neuerdings in der Pharmacopöe in **Scopolaminum hydrobromicum** umbenannt. Gemenge von Tropasäure-Pseudotropin und Scopolamin. In Wasser leicht lösliche Krystalle. Gaben **0,0005!**, täglich **0,002!**

4. **Extractum Belladonnae**, Belladonnaextract; aus dem frischen, in Blüthe stehenden Belladonnakraut mit Wasser und Alkohol hergestellt. Gaben 0,02—**0,05!**, täglich bis **0,2!**, in Pillen oder schleimigen Mixturen.

5. Folia Belladonnae, Belladonnablätter, von Atropa Belladonna, Tollkirsche. Wirksame Bestandtheile: die Alkaloïde Atropin, Hyoscyamin und Belladonnin. Gaben 0,02—**0,2!**, täglich bis **1,0!**

6. Extractum Hyoscyami, Bilsenkrautextract. Aus dem frischen, in Blüthe stehenden Bilsenkraut mit Wasser und Weingeist hergestellt. Gaben 0,02—**0,2!**, täglich bis **1,0!**

7. Oleum Hyoscyami, Bilsenkrautöl. Aus dem frischen Bilsenkraut (4) durch Ausziehen mit Alkohol (3) und Olivenöl (40) und Verdunsten des Alkohols hergestellt. Nur äusserlich; veraltet!

8. Herba Hyoscyami, Bilsenkraut. Blätter und blühende Stengel von Hyoscyamus niger. Wirksame Bestandtheile: krystallisirbares und amorphes Hyoscyamin und Hyoscin. Gaben 0,05—**0,5!**, täglich bis **1,5!**

9. Folia Stramonii, Stechapfelblätter, von Datura Stramonium. Wirksame Bestandtheile: Atropin (Daturin) und Hyoscyamin. Gaben 0,02—**0,2!**, täglich bis **1,0!**

## 12. Gruppe des Muscarins.

Das Muscarin, ein in dem Fliegenpilz (Agaricus muscarius) enthaltenes Alkaloïd, verursacht an denselben peripheren Organtheilen, die durch des Atropin gelähmt werden (vgl. S. 87), eine hochgradige, von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Diese ist an den Hemmungsvorrichtungen des Froschherzens so stark, dass ein vollständiger diastolischer Stillstand des letzteren wie bei Vagusreizung eintritt, der aber anhaltender als bei dieser ist. Das Herz gelangt aber nur dann unter dem Einfluss des Muscarins in den Zustand völliger Ruhe, wenn die Herzmuskulatur frei von jeder directen Erregung bleibt und die Pulsationen bloss von den motorischen Ganglien vermittelt werden.

Die Wirkungen des Muscarins am Herzen des Frosches und wohl auch anderer Thiere sind identisch mit den Folgen der Reizung der hemmenden Vagusfasern und bestehen darin, dass die Zahl der Pulse und das Pulsvolum vermindert, die Zusammenziehung bei der Systole verkleinert und die Ausdehnung des Herzmuskels bei der Diastole vergrössert

werden. Das Gift wirkt auch auf den durch Abschnüren von den Vorhöfen isolirten Ventrikel, doch so, dass es nur die Stärke oder den Umfang der Contractionen abschwächt, die Zahl derselben jedoch nicht herabsetzt, während an den abgeschnürten Vorhöfen beides eintritt. (Vergl. Cushny, 1893). Dagegen wirkt das Muscarin nicht auf die Herzen niederer Thiere, z. B. von Schnecken, Krebsen, Insecten, und ebensowenig auf die Herzen von Hühnerembryonen (Krukenberg, 1882). Nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung macht sich eine Pulsverlangsamung bemerkbar, und erst am 7. Tage nach dem Ausschlüpfen ist die Muscarinwirkung am Hühnchen von der am erwachsenen Huhn nicht zu unterscheiden (Kobert, 1885). Aus diesen Thatsachen folgt, dass das Muscarin nicht direct auf die sich rhythmisch contrahirende Herzmuskelsubstanz wirkt, sondern auf andere, von dieser verschiedene Gebilde, die man nothwendig physiologisch als nervöser Natur ansehen muss. Ob diese Gebilde morphologisch sich nachweisen lassen oder nicht, hat auf diese Schlussfolgerung keinen Einfluss.

An Säugethieren bringt die Erregung der entsprechenden Nervenelemente in den verschiedenen Organen folgende Erscheinungen und Vorgänge hervor: Verlangsamung der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, Speichel- und Thränenfluss, vermehrte Pankreas-, Gallen-, Schleim- und Schweisssecretion, Pupillenverengerung und Accommodationskrampf, heftige tetanische Contractionen des Magens und Darmkanals mit ihren Folgen Durchfall und Erbrechen, endlich Zusammenziehungen der Blase, der Milz und vielleicht auch des Uterus.

Alle diese Erscheinungen, auch der Herzstillstand an Fröschen, schwinden vollständig nach der Anwendung entsprechender Gaben Atropin oder bleiben umgekehrt an atropinisirten Thieren vollständig aus, falls die Atropinwirkung die erforderliche Stärke hat. Wenn nach kleineren Atropingaben die Erregbarkeit nicht völlig aufgehoben, sondern bloss abgestumpft ist, so sind grössere Mengen von Muscarin bis zu einem gewissen Grade noch wirksam, so dass z. B. an Fröschen zwar nicht mehr diastolischer Stillstand, aber doch noch Pulsverlangsamung erzielt wird.

Der diastolische Muscarinstillstand am Froschherzen wird ausserdem durch alle Gifte, aber allerdings nur in unvollkommener Weise aufgehoben, welche entweder direct die Herzmuskulatur oder die in derselben eingebetteten motorischen Ganglien erregen oder die erstere in eigenartiger Weise beeinflussen. Zu diesen Giften gehören Physostigmin, Veratrin, Digitalin, Anilinsulfat, Guanidin, Phenylglykocoll, Campher, Monobromcampher, Arnicacampher.

Säugethiere sterben bei der Muscarinvergiftung an den Folgen des Herzstillstandes. Die Gefahr wird schnell und sicher durch kleine Gaben Atropin beseitigt. Letzteres kann daher auch bei der Fliegenpilzvergiftung gute Dienste leisten.

Nach subcutaner Injection von 1—3 mg Muscarin erfolgen am Menschen profuser Speichelfluss, Blutandrang zum Kopf, Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei Hunden der Verlangsamung vorausgeht, ferner Röthung des Gesichts, Schwindel, Beklemmung, Beängstigung, Uebelkeit, Kneifen und Kollern im Leibe, Sehstörungen, namentlich Accommodationskrampf, starke Schweissbildung im Gesicht und in geringerem Grade auch am übrigen Körper.

Von diesen Wirkungen treten zuerst der Speichelfluss und mässige Schweissbildung ein. Das Muscarin könnte daher in ähnlichen Fällen wie das Pilocarpin für therapeutische Zwecke verwendet werden.

### 13. Gruppe des Pilocarpins und Nicotins.

Diese Gruppe wird von den zur Pyridinreihe gehörenden Alkaloïden Pilocarpin, Pilocarpidin, Nigellin, Nicotin und Piturin gebildet, denen sich voraussichtlich auch künstlich dargestellte Basen anreihen werden. (Pilocarpin, vergl. Harnack und H. Meyer, 1880).

Eine therapeutische Bedeutung hat gegenwärtig nur das neben dem Pilocarpidin in den Jaborandiblättern enthaltene Pilocarpin, während der Tabak, der dem Nicotin seine giftigen Wirkungen verdankt, fast ganz ausser Gebrauch gekommen ist.

Diese Alkaloïde wirken auf die gleichen peripheren Organe erregend, wie das Muscarin, mit dem Unterschied jedoch, dass an den Hemmungsvorrichtungen des Herzens der Angriffspunkt der Wirkung ein anderer ist und dass auf die ursprüngliche Erregung eine Lähmung folgt. Das Pilocarpidin wirkt nach allen Richtungen fast genau wie das Pilocarpin, nur bedeutend schwächer (Harnack, 1886). Ihnen schliesst sich das in geringer Menge in dem Samen von Nigella sativa vorkommende Nigellin an (Pellacani, 1883). Das Nicotin unterscheidet sich von den übrigen Alkaloïden besonders dadurch, dass es in weit energischerer Weise das Centralnervensystem lähmt. Das flüchtige, in den Blättern von Duboisia Hopwoodii vorkommende Alkaloïd Piturin steht dem Nicotin sehr nahe, ist aber mit ihm nicht identisch (Murrel und S. Ringer).

Die anfängliche Erregung und darauf folgende Lähmung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens macht sich an Säugethieren durch die entsprechenden Pulsveränderungen

wenig bemerkbar, weil die erstgenannte Wirkung nur vorübergehend ist und die Folgen der anderen durch die übrigen Vergiftungssymptome verdeckt werden.

Das Froschherz wird zuerst wie durch Muscarin in diastolischen Stillstand versetzt, der nach Nicotin kaum eine Minute, bedeutend länger nach Pilocarpin anhält. Atropin hebt ihn sofort auf oder verhindert sein Eintreten. Wenn die Erregung vorüber ist, so fängt das Herz von selber an zu schlagen, und wenn dann die Zahl der Herzcontractionen ihr Maximum wieder erreicht hat, so ist Vagusreizung nicht mehr im Stande, einen diastolischen Stillstand des Herzens oder auch nur eine Verlangsamung der Pulsationen hervorzurufen, während Muscarin und Sinusreizung sich wie am normalen Herzen verhalten und erst durch Atropin unwirksam gemacht werden. Eine Lähmung der Vagusfasern selbst verursachen Pilocarpin und Nicotin ebensowenig wie irgend ein anderes Gift. Ihre Angriffspunkte an den Hemmungsvorrichtungen liegen daher zwischen den eigentlichen Fasern und jenen Theilen, auf welche das Muscarin seinen erregenden, das Atropin den lähmenden Einfluss ausübt. Grössere Gaben von Pilocarpin lähmen schliesslich das Herz selbst.

Am Auge verhalten sich diese Alkaloïde wie das Muscarin. Doch folgt auf die Pupillenverengerung ein mässiger Grad von Erweiterung, so dass, ähnlich wie an den Vagusendigungen im Herzen, die ursprüngliche Erregung der Oculomotoriusendigungen von einer Abnahme der Erregbarkeit gefolgt ist. An und für sich erhöht das Pilocarpin den intraocularen Druck, aber dieser Erhöhung wirkt die Pupillenverengerung entgegen, welche ihrerseits druckvermindernd wirkt (Schlegel und Höltzke, 1885; vergl. S. 89).

An den Drüsen und Unterleibsorganen tritt nur die Erregung deutlich zu Tage.

Die Steigerung aller Secretionen, namentlich der Schweiss- und Speichelsecretion, heftige Contractionen des Magens und Darmkanals, die zu Erbrechen und Durchfällen führen, sind die hervorstechendsten Erscheinungen dieser Wirkungen. Auch sie werden leicht durch das Atropin beseitigt. Von den genannten Alkaloïden wirkt das Pilocarpin am stärksten auf die Secretionen und zwar in erster Linie auf die der Schweiss- und Speicheldrüsen. In geringerem Grade steigert es an Hunden (Heidenhain, 1879), Katzen (Nussbaum, 1885) und an Kaninchen (Kühne und Lea, 1882; Gottlieb, 1894) die Pankreassecretion, wobei mit der Menge des Secretes auch seine Concentration zunimmt (Gottlieb, 1894). Selbst die Ab-

scheidung des Sauerstoffs in der Schwimmblase der Fische wird durch das Pilocarpin verstärkt (Dreser, 1892).

Das Nicotin führt in grösseren Gaben zu einer rasch verlaufenden Lähmung aller Theile des Centralnervensystems und namentlich auch des Respirationscentrums. Der Tod erfolgt daher unter den Erscheinungen des Collaps, wobei fast immer Convulsionen vorausgehen. Auch kleine Gaben, etwa $^1/_4$—$^1/_2$ mg auf 1 kg Säugethier oder Mensch, verursachen ähnliche, aber nicht zum Tode führende Collapserscheinungen, d. h. Lähmungszustände geringeren Grades im centralen Nervensystem. Besonders hervortretend ist dabei die allgemeine Schwäche, die mit den Erscheinungen seitens der peripheren Organe, insbesondere mit Uebelkeit und Erbrechen gepaart, das Vergiftungsbild charakterisirt, das so häufig Anfänger im Rauchen durchzumachen haben. Ausserdem verursacht das Nicotin bei Fröschen erst eine Erregung und dann nach Art des Curarins eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Die acute und chronische Vergiftung bei starken Rauchern sind Nicotinvergiftungen, denn im Tabaksrauch ist das Nicotin der einzige giftige Bestandtheil (Vas, 1894). Das flüchtige, durch Fermentation der frischen Blätter entstehende, den eigenartigen scharfen Geruch und beissenden Geschmack des Tabaks bedingende Tabaksöl ist ganz ungiftig (Cushny, 1892; nach unveröffentlichten Versuchen).

Es ist zwar möglich, durch geeignete Gaben von Nicotin bei Menschen einzelne der Wirkungen auf die genannten peripheren Organe, namentlich Speichelfluss und verstärkte Darmperistaltik ohne gleichzeitige Lähmungserscheinungen seitens des centralen Nervensystems herbeizuführen, wie es früher durch Application von Tabaksklystieren geschah; doch ist eine solche Anwendung des Nicotins oder Tabaks immer mit einer gewissen Gefahr verbunden und daher zu verwerfen.

Das Pilocarpin verursacht ähnliche Functionsstörungen des centralen Nervensystems wie das Nicotin, namentlich Dyspnoë, krampfartiges Zucken und Zittern des Körpers, Drehbewegungen, an Fröschen ausgebildete Convulsionen und Lähmungserscheinungen, nach grösseren Gaben (10—15 mg) sofort die letzteren. An Säugethieren tritt die Verminderung des Gefässnerventonus frühe in den Vordergrund.

Aber alle diese Wirkungen bilden kein Hinderniss für die Anwendung des Pilocarpins, wenn es darauf ankommt, reichliche Schweissbildung und Speichelfluss zu erzielen,

weil die Vergiftungserscheinungen erst nach viel grösseren Gaben eintreten, als für den therapeutischen Zweck erforderlich sind. Am Menschen kommen besondere Gefahren überhaupt wohl nicht in Frage, weil mit steigender Dose lange vor dem Auftreten der gefahrdrohenden Symptome, die hauptsächlich von der Gefässnerven- und Herzlähmung abhängen, neben den ersten Erscheinungen der Pilocarpinwirkung, dem Speichelfluss und der Schweisssecretion, die Magen- und Darmsymptome, Erbrechen und Durchfälle sich einstellen und den Grad der Wirkung signalisiren, bei welchem der weitere Gebrauch grösserer Gaben des Mittels aufzuhören hat.

Das Pilocarpin kann also dazu benutzt werden, die Secretionen im Allgemeinen, namentlich aber die Speichel- und Schweisssecretion zu vermehren. Obgleich über das Verhalten der Harnsecretion keine ausreichenden Thatsachen vorliegen, so darf doch mit genügender Sicherheit behauptet werden, dass sie durch das Pilocarpin direct nicht beeinflusst wird. Die vielfach versuchte Anwendung dieses Mittels bei Nierenerkrankungen kann daher nur den Sinn haben, das regelrecht durch die Nieren austretende Wasser, wie bei einer Schwitzkur, auf andere Bahnen zu leiten. Wie weit davon ein therapeutischer Erfolg zu erwarten ist, muss die Erfahrung am Krankenbett lehren, die vorläufig noch kein abschliessendes Urtheil gestattet. Auch die Antwort auf die Frage, in welchen Fällen eine durch Nerveneinfluss vermehrte Speichel- und namentlich Schweisssecretion von Nutzen ist, lässt sich nicht theoretisch construiren, sondern kann nur auf Grund von Versuchen an Kranken gegeben werden. Doch darf man nach dem Charakter der Pilocarpinwirkung annehmen, dass die therapeutische Bedeutung des Mittels ausschliesslich von den Folgen der gesteigerten Secretionsthätigkeiten abhängt. Dasselbe wird daher wegen dieser Wirkungen als ein kräftiges „Absorbens“ angesehen und vielfach zur Aufsaugung von Exsudaten, sogar solchen, die ihren Sitz im Auge haben, gebraucht. Umgekehrt sind die Contraindicationen in solchen Fällen gegeben, in denen die Vermehrung jener Secretionen zu vermeiden ist. Dabei ist noch darauf aufmerksam zu machen, dass auch die Secretion in den Bronchien sehr vermehrt wird, dass Kaninchen bei dieser Vergiftung nicht selten an Lungenödem sterben und dass die Disposition zu letzterem am Menschen die Anwendung dieses Mittels verbieten kann. Hier hat die Vorsicht Platz zu greifen, bevor schlimme Erfahrungen dazu nöthigen.

Aus dem Pilocarpin bildet sich leicht das basische Zersetzungsproduct Jaborin, welches Atropinwirkungen hervorbringt. Da das käufliche salzsaure Pilocarpin zuweilen mit demselben verunreinigt ist, so können dadurch die therapeutisch wichtigen Wirkungen des letzteren, namentlich die Schweisssecretion, wie durch Atropin beeinträchtigt werden. Es muss daher auf reine Präparate ein grosses Gewicht gelegt werden. Das Pilocarpidin liefert das dem Jaborin entsprechende Zersetzungsproduct Jaboridin. Bemerkenswerth ist, dass auch das Connigellin, welches neben dem Nigellin in der Nigella sativa vorkommt (Pellacani, 1883), sowie eine Base, die häufig im unreinen, aus Fliegenpilz dargestellten Muscarin enthalten ist, Atropinwirkungen aufweisen. Vermuthlich sind es ebenfalls Zersetzungsproducte der beiden betreffenden Basen.

1. **Pilocarpinum hydrochloricum**, salzsaures Pilocarpin. In Wasser sehr leicht lösliche Krystalle; zuweilen mit etwas Jaborin verunreinigt. Gaben 0,005—**0,02!**, täglich bis **0,06!**

2. Folia Jaborandi, Jaborandiblätter Die Fiederblätter von Pilocarpus pennatifolius. Wirksame Bestandtheile: Pilocarpin und Pilocarpidin; daneben Jaborin und wohl auch Jaboridin. Als Aufguss 1 : 30, esslöffelweise.

*3. Nicotinum, Nicotin. Sauerstofffreie, flüchtige, farblose, an der Luft sich bräunende Flüssigkeit.

4. Folia Nicotianae, Tabakblätter; von Nicotiana Tabacum; enthalten durchschnittlich 1—3% Nicotin.

## 14. Gruppe des Coniins und Lobelins.

Mit den Alkaloïden der vorigen Gruppe stimmen in mancher Beziehung zahlreiche natürliche und künstliche Abkömmlinge **der Pyridinreihe** und einige andere Basen von unbekannter Constitution überein. Die wichtigsten und interessantesten sind das Coniin, Sparteïn, Lobelin, Gelseminin und Temulin. Weiter gehören hierher wahrscheinlich das Piperidin, das Lupinidin, aus Lupinus luteus, das Cannabinin u. A. Doch ist eine Gruppirung aller dieser Basen zur Zeit noch schwierig und unsicher, denn selbst das vielgeprüfte Coniin bietet hinsichtlich der Beurtheilung der Stärke und Beschaffenheit seiner Wirkungen noch mancherlei Unklares.

Das käufliche, aus dem gefleckten Schierling (Conium maculatum) gewonnene **Coniin** besteht aus einem Gemenge sauerstofffreier, flüssiger und flüchtiger Basen, von denen das eigentliche Coniin, $C_8H_{17}N$, die Hauptmenge bildet, das Coniceïn, $C_8H_{15}N$, dagegen, welches mit der von A. W. Hofmann (1885) künstlich aus dem Coniin dargestellten Base gleichen Namens identisch ist, am stärksten giftig wirkt (Wolffenstein, 1895).

Sauerstofffrei und flüssig ist auch das im Besenginster (Sarothamnus scoparius Wimm., Spartium scoparium L.) vorkommende **Sparteïn**, von dessen leicht krystallisirenden Salzen das Sulfat in den Handel gebracht wird.

Das **Lobelin** ist aus den Blättern und Samen der Lobelia inflata von Procter (1850), Bastick (1851) und den beiden Lloyd (1887) durch Ausschütteln mit Aether erhalten worden. Dreser (1889) stellte zuerst das krystallisirte Platindoppelsalz und durch fractionirte Fällungen das reine salzsaure Lobelin dar, welches eine amorphe glasige Masse bildet und mit Platinchlorid direct krystallinische Fällung giebt, aber sehr veränderlich ist. Ein anderer wirksamer Bestandtheil lässt sich in den Lobeliensamen nicht nachweisen.

In dem harzartigen, Gelsemin genannten, käuflichen Extract von Gelsemium sempervirens kommen zwei Alkaloïde vor, das krystallisirbare Gelsemin, welches bereits bei der Strychningruppe erwähnt ist, und das **Gelseminin,** $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$, das im freien Zustande und in Form seiner Salze eine amorphe gelbliche Masse bildet (Cushny, 1892). — Das **Temulin,** $C_7H_{12}N_2O$, findet sich in den Samen des Taumellolchs, Lolium temulentum, und ist ebenfalls amorph, giebt aber mit Salzsäure ein krystallisirbares Salz (Hofmeister, 1892).

Die Wirkungen dieser Alkaloïde **auf periphere Organe** betreffen, wie die des Nicotins, das Herz, den Darm, die Speicheldrüsen, die Pupille und die Endigungen der motorischen Nerven im Muskel.

Das Verhalten der Hemmungsvorrichtungen des Herzens ist hauptsächlich an Fröschen näher untersucht, aber noch nicht für alle genannten Stoffe völlig klar gestellt. Das Lobelin wirkt in kleinen Gaben ganz nach der Art des Nicotins, in grösseren dagegen wie das Atropin (Dreser, 1889). Es erregt demnach zunächst die Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern, so dass es zur Pulsverlangsamung und zum Herzstillstand kommt, darauf folgt eine Lähmung der vorher erregten Theile, wobei das Muscarin noch wirksam bleibt. Nach grossen Gaben (10 mg) verliert das letztere, wie es Rönnberg (1880) angiebt, seinen Einfluss auf das Herz, das aber zugleich gelähmt wird. In derselben Weise erst nicotinartig (Cushny), dann atropinartig lähmend (Putzeys u. Romié, 1878) wirkt anscheinend auch das Gelsiminin. Nach Coniin ist bisher nur die nicotinartig lähmende, nach Sparteïn (J. Fick, 1873) die atropinartige Wirkung beobachtet worden. Das Temulin verursacht an Fröschen Herzstillstand, der von einer Lähmung (Narkose) der motorischen Nervenapparate abzuhängen scheint.

An Säugethieren und beim Menschen ist die Wirkung dieser Alkaloïde auf die Hemmungsvorrichtungen noch wenig untersucht und beobachtet. Pulsfrequenz und Blutdruck werden

bei den gewöhnlichen Vergiftungen durch Uebelkeit und Erbrechen, durch Krämpfe und krampfhafte Gefässverengerungen beeinflusst. Daher ist es schwer zu entscheiden, wie weit die bei Menschen beobachteten Veränderungen der Pulsfrequenz, welche bald in Verlangsamung und bald in Beschleunigung bestehen, von einer directen Wirkung auf die peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern abhängig sind.

Auf die Speicheldrüsen und die Magen- und Darmbewegungen wirken das Coniin und Lobelin in derselben Weise wie das Nicotin; sie erzeugen Speichelfluss, Erbrechen und Durchfälle. Vom ungereinigten Lobelin sind dazu an Katzen und Hunden 2—10 mg erforderlich (Rönnberg, 1880). Nach Sparteïn und anscheinend auch nach dem reinen Gelseminin sind diese Erscheinungen nicht regelmässig und nur bei schweren Vergiftungen beobachtet worden. Das Temulin hat keinen Einfluss auf die Secretionen und wirkt auf den Darm atropinartig (Hofmeister).

Coniin, Sparteïn, Lobelin und besonders das Gelseminin rufen wie das Atropin, aber in geringerem Grade, Pupillenerweiterung hervor. Das rohe, Gelsemin genannte Gelseminin, nach welchem auch eine Accomodationslähmung eintritt (Putzeys u. Romié, 1878; Cushny, 1892), hat man sogar statt des Atropins als Mydriaticum empfohlen (Tweede, 1877).

Alle diese Alkaloïde, mit Ausnahme des Temulins, lähmen in grösseren Gaben an Fröschen nach Art des Curarins die Endigungen der motorischen Nerven. An Säugethieren wird diese Wirkung entweder gar nicht oder nur unvollständig beobachtet, weil eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems ihr zuvorkommt und dem Leben ein Ende macht, bevor die motorischen Nerven afficirt sind. Nur bei der Vergiftung mit Sparteïn werden die Endigungen des Phrenicus im Zwerchfell an Kaninchen früher als die anderen motorischen Nerven gelähmt, und dadurch der schliessliche Respirationsstillstand mit bedingt (Cushny und Matthews, 1895).

Das **Centralnervensystem** wird durch die sämmtlichen Stoffe dieser Gruppe in ziemlich gleichartiger Weise beeinflusst. Es entsteht in erster Linie, besonders ausgesprochen nach Temulin, eine Art Narkose, deren Symptome rauschähnliche Zustände, Somnolenz, Betäubung oder lähmungsartige Schwäche sind. Nach

Lobelin und dem rohen Gelseminin („Gelsemin") wird auch Unempfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute angegeben. Am Auge wirkt das reine Gelseminin local reizend. In den stärkeren Graden der Vergiftung treten allgemeine Lähmungszustände und Krämpfe durcheinander auf. Die letzteren, die nach Lobelin einen tetanischen Charakter haben, meist aber in Convulsionen bestehen, werden durch künstliche Respiration nicht unterdrückt und sind daher unabhängig von der Respirationslähmung. Diese tritt sehr früh ein und ist die Hauptursache des Todes. Letzterer kann bei der Gelsemininvergiftung an Kaninchen zuweilen durch künstliche Respiration abgewendet werden. Die Athemlähmung tritt meist ohne vorhergehende Erregung ein. Nur nach Lobelin ist dieselbe sehr ausgesprochen und wird noch besonders berücksichtigt werden.

Das reine Gelseminin wirkt nicht tetanisirend wie das Gelsemin; dagegen ist für dasselbe an Fröschen und Säugethieren ein eigenthümliches Zittern des Kopfes und des ganzen Vorderkörpers characteristisch (Cushny).

An Fröschen erzeugt das Coniin nur dann Convulsionen, wenn die motorischen Nerven durch Unterbindung der Gefässe vor der Einwirkung des Giftes geschützt werden (Harnack und H. Meyer, 1880). Doch kommt es vor, dass die Krämpfe auch bei dieser Versuchsanordnung ausbleiben (Fliess und Kronecker, 1882).

An Menschen hat man bei Selbstversuchen und bei der Anwendung an Kranken nach kleineren Gaben Coniin, die aber in einzelnen Fällen nur wenige Milligramm, in anderen mehrere Centigramm betrugen, Schwindel, Speichelfluss, Uebelkeit, Erbrechen, allgemeines Schwächegefühl, Pupillenerweiterung und sogar Krämpfe in verschiedenen Gliedern beobachtet. Weder diese Wirkungen noch die Erfahrung rechtfertigen den durch Tradition fortgepflanzten, neuerdings wieder empfohlenen Gebrauch des Coniins bei Krampfkrankheiten. In einem Falle von Tetanus traten nach dem Gebrauch von 0,13 g Coniinhydrobromat, das innerhalb 48 Stunden theils innerlich, theils subcutan applicirt war, heftige Erstickungserscheinungen ein (Demme und Steinhäuslein, 1887).

Nach 11 mg des einfach durch Aetherausschüttelung gewonnenen Lobelins, die in einem Selbstversuch binnen 2 Stunden genommen wurden, stellten sich Kratzen im Schlunde, Kolikschmerzen, Uebelkeit, breiiger Stuhl und ein Zustand von leichtem

Sopor ein (Rönnberg). Nach dem Gebrauch der officinellen Tinctura Lobeliae hat man diese Erscheinungen seitens der peripheren Organe und des Gehirns in verstärktem Masse als Brennen im Halse, Dysphagie, Gefühl von Zusammenschnüren des Kehlkopfs und der Brust, Schweissausbruch, heftiges Erbrechen und Durchfälle auftreten sehen, daneben Schlafsucht und intensivere Gehirnsymptome.

Am wirksamsten von den fünf genannten Alkaloïden ist das Gelseminin, denn die tödtliche Gabe an Kaninchen beträgt nur 1 mg (Cushny), während vom Coniceïn 5—6 mg (Wolffenstein, 1895), vom Lobelin mindestens 20 mg, vom Coniin durchschnittlich 56 mg (Falck und Hadenfeld, 1886), vom Sparteïn ungefähr 100 mg (Fick, 1873), vom Temulin bei Katzen sogar 250 mg (Hofmeister, 1892) für 1 kg Körpergewicht erforderlich sind, um den Tod herbeizuführen.

Man wendet die **Lobeliapräparate** hauptsächlich bei **asthmatischen Zuständen** verschiedenen Ursprungs an. Den günstigen Urtheilen von amerikanischer Seite über den Erfolg stehen weniger günstige auf europäischer gegenüber. Durch Katarrhe bedingte asthmatische Beschwerden könnte das Lobelin wie ein durch Nausea wirkendes Expectorans, z. B. Ipecacuanha, lindernd beeinflussen, während in Fällen von nervösem Asthma die Respirationswirkungen einen heilsamen Erfolg wohl erklärlich machen. Auf die Athmung wirkt das Lobelin nach den Untersuchungen von Dreser (1889) in kleineren Gaben in doppelter Weise. Es erregt die Respirationscentren im verlängerten Mark und lähmt zugleich die Endigungen der Vagusfasern in der Lunge. Die Folge der centralen Erregung ist eine Steigerung der Respirationsfrequenz und eine Erhöhung der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung der Respirationsmuskeln, wodurch die Respirationsbewegungen ungemein verstärkt werden. Eine Erregung der Vagusfasern in der Lunge führt zur Contraction und Verengerung der feineren Bronchien. Wenn nun eine krampfhafte Contraction der letzteren und die dadurch bedingte Behinderung des Luftzutritts zu den Lungenalveolen die Ursache des nervösen Asthmas ist, so wird durch die Lähmung der Vagusendigungen, wie sie durch das Lobelin zu Stande kommt, das Hinderniss für den freien Luftzutritt zu den Alveolen beseitigt. Da durch die Erregung der Respirationscentren die Athembewegungen ausserdem verstärkt werden, so trägt auch diese Wirkung zur Beseitigung der asthmatischen Athembeschwerden

bei. Es ist darnach auch verständlich, dass das Lobelin nur in solchen Fällen das Asthma günstig beeinflussen kann, in denen das letztere von einer krampfhaften Contraction der Bronchien abhängt.

Das Sparteïn ist neuerdings, wie schon früher das Kraut des Besenginsters, als Diureticum bei Herzkrankheiten empfohlen worden, in Gaben von 20 mg, 3—4 Mal täglich (Sée, 1885). Es soll die Herzthätigkeit „reguliren und heben."

1. **Tinctura Lobeliae.** Lobelienkraut 1, Weingeist 10. Gaben 0,3—**1,0!**, täglich **5,0!** Zweckmässiger aus den Samen herzustellen.

2. Herba Lobeliae, Lobelienkraut, indianischer Tabak; das blühende Kraut der Lobelia inflata. Gaben 0,1—0,4, täglich 2,0—5,0, im Aufguss.

3. Herba Conii, Schierling; Blätter und blühende Spitzen des Conium maculatum. Gaben 0,25—**0,5!**, täglich **2,0!**

## 15. Gruppe des Physostigmins.

Das in den Calabarbohnen enthaltene Alkaloïd Physostigmin verursacht eine Erregung oder Reizung der quergestreiften und glatten Muskeln und gleichzeitig eine Lähmung des Centralnervensystems, insbesondere des Mittelgehirns und des verlängerten Marks. In den Calabarbohnen finden sich noch zwei andere Alkaloïde, das krystallisirende Eseridin, welches schwach physostigminartig wirkt, und das strychninartig tetanisirende Calabarin. Das reine, von der letzteren Base freie Physostigmin haben zuerst Harnack und Witkowski (1876) untersucht.

Die Erregung der Skeletmuskeln macht sich an Säugethieren und bisweilen auch an Fröschen durch fibrilläre Zuckungen bemerkbar. Dass die letzteren in der That einer directen Muskelwirkung und nicht der Vermittelung des Nervensystems ihren Ursprung verdanken, ergiebt sich daraus, dass sie sowohl nach der Durchschneidung der zum Muskel tretenden Nervenstämme, als auch bei voller Chloroformnarkose, sowie bei vorsichtiger, aber vollständiger Curarisirung fortbestehen. Nur wenn die letztere zu stark ist, wobei die Muskelerregbarkeit leidet, hören sie auf.

An vorher curarisirten und dann mit Physostigmin vergifteten Froschmuskeln findet man bei der Reizung mit dem Oeffnungsinductionsschlag die Erregbarkeit erheblich erhöht (Harnack und Witkowski), die Leistungsfähigkeit dagegen nicht vermehrt, sondern nach grösseren Gaben sogar vermindert (Kobert, 1881).

Am Herzen werden durch diese Muskelwirkung kräftigere Contractionen hervorgerufen, die an Säugethieren zu einer Steigerung des Blutdrucks auch dann führen, wenn zuvor Atro-

pin, Curare oder Chloralhydrat gegeben waren, woraus hervorgeht, dass die Druckerhöhung weder von einer Lähmung der Hemmungsvorrichtungen, noch ausschliesslich von einer Gefässverengerung abhängig ist. Die Blutdrucksteigerung ist von einer Verlangsamung der Pulsfrequenz begleitet, die aber bei chloralisirten und dann vergifteten Thieren ausbleibt.

Der durch das Muscarin bewirkte diastolische Herzstillstand bei Fröschen wird durch das Physostigmin soweit aufgehoben, dass regelmässige Contractionen eintreten, doch lässt sich an der Beschaffenheit der Pulse leicht erkennen, dass die Muscarinwirkung noch fortdauert und nur durch die Erregung des Herzmuskels überwunden wird. Auch Vagus- und Sinusreizung veranlassen keinen Stillstand mehr. Der letztere stellt sich aber an dem erst mit Muscarin und dann mit Physostigmin vergifteten Herzen wieder ein, wenn man durch kleine Mengen eines muskellähmenden Giftes, z. B. Apomorphin oder neutrale Kupferoxydlösungen, die Erregbarkeit des Herzmuskels abstumpft, und dadurch die Physostigminwirkung beseitigt. Atropin hebt dann schliesslich auch diesen Stillstand auf, falls die Muskulatur noch genügend erregbar ist.

Die Erregung der glatten Muskeln verursacht am Darm bis zum heftigen Krampf gesteigerte peristaltische Bewegungen und erzeugt Contractionen des Magens, der Milz, der Blase und des Uterus, die durch nervenlähmende Gaben von Atropin nicht beeinflusst werden. Die Erscheinungen dieser Physostigminwirkung sind Würgen, Erbrechen, Durchfälle und Harnentleerung.

Wenn man in passender Weise, z. B. durch vorsichtige Injection in das Blut, einem Thier nacheinander Muscarin, Atropin und Physostigmin (an Katzen von letzterem etwa 5 mg) beibringt, so sieht man besonders schön am Darm erst einen Krampf, dann nach Atropin völlige Erschlaffung und schliesslich durch das Physostigmin wieder einen neuen Krampf auftreten.

Die durch Physostigmin sowie durch Muscarin hervorgerufenen, stärkeren Darmbewegungen werden durch elektrische Reizung der in den Nebennieren verlaufenden Hemmungsfasern vollständig unterdrückt. Erst wenn nach grösseren Gaben der beiden Gifte statt der Bewegungen eine krampfartige Zusammenziehung des Darms eintritt, hört der hemmende Einfluss der Nebennierenreizung auf (Jacobj, 1891).

Am Auge bringt das Physostigmin, indem es den Sphincter Iridis und Tensor Chorioïdeae zu krampfhafter Contraction veranlasst, Pupillenverengerung und Accommodationskrampf hervor. Die Pupille lässt sich aber durch dieses Myoticum selbst an Katzen nicht bis zur Berührung der Irisränder verkleinern, wie es durch Muscarin an diesen Thieren leicht zu

erreichen ist. Vielleicht wirkt dem Sphincter ein selbstständiger Dilatator entgegen, trotzdem dessen Existenz neuerdings bezweifelt wird.

Die gleiche Reihenfolge entsprechender Veränderungen wie am Darm wird auch am Auge durch die drei genannten Gifte hervorgebracht, und zwar erst durch Muscarin Verengerung der Pupille und Krampf der Accommodation, dann durch Atropin Erweiterung der ersteren und Lähmung der letzteren und schliesslich durch Physostigmin wieder Verengerung und Krampf.

Das Physostigmin macht auch die atropinisirte Pupille enger, weil es die Irismuskeln erregt, die durch mässige Gaben von Atropin nicht gelähmt werden. Ebenso erweitert das letztere in der Regel die durch Physostigmin enger gemachte Pupille, indem es durch Lähmung der Oculomotoriusendigungen den gewöhnlichen, vom Gehirn ausgehenden und die Verengerung verstärkenden Tonus beseitigt.

Eigenthümlich ist die durch das Physostigmin bewirkte Steigerung der Drüsensecretionen, die Vermehrung des Schleims, Speichels, der Thränen und des Schweisses. Man kann wohl daran denken, dass es sich hier um eine directe Erregung der Drüsenzellen handle. Damit liesse sich die Thatsache in Einklang bringen, dass auch an der atropinisirten Unterkieferdrüse durch Physostigmin Speichelfluss entsteht, nicht aber die Beobachtung erklären, dass das Calabarextract die durch Atropin gelähmten Endigungen der Speichelnerven wieder erregbar macht (Heidenhain, 1872).

Das centrale Nervensystem wird in allen seinen Theilen von dem Physostigmin sehr rasch gelähmt und der Tod in Folge des Respirationsstillstandes unter den Erscheinungen einer acuten Erstickung herbeigeführt. Der allgemeinen Lähmung geht bei manchen Thierarten, namentlich Katzen, eine hochgradige Aufregung voraus, die sich in ungestümem Hin- und Herrennen kund giebt und von der heftigen Dyspnoë abzuleiten ist. Die tödtlichen Gaben betragen durchschnittlich 0,5—1 mg pro kg Säugethier. Wenn Meerschweinchen durch das Brown-Séquard'sche oder Westphal'sche Verfahren zu epileptiformen Krämpfen disponirt sind, so stellen sich diese Anfälle nach mässiger Physostigminvergiftung in den nächsten Tagen in ungewöhnlich grosser Zahl ein (Harnack und Witkowski). Danach ist wenig Hoffnung, mit dem Physostigmin bei der Behandlung von Krankheiten des

centralen Nervensystems etwas auszurichten und Krämpfe oder krampfartige Zustände damit zu beseitigen, ganz abgesehen davon, dass diese Anwendung stets mit Gefahren verbunden ist, weil da, wo überhaupt wirksame Mengen gegeben werden, leicht auch Collaps sich einstellt. Dem entsprechend sind die empirischen Resultate wenig günstig ausgefallen. Das früher vielfach geübte Probiren mit diesem Mittel scheint gegenwärtig nachgelassen zu haben.

Von den Wirkungen auf periphere Organe lassen sich nur die am Auge ohne alle Gefahr hervorrufen. Ihre Bedeutung besteht einmal in der Pupillenverengerung und dem Accommodationskrampf, der bei lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Apparate gleichsam als gymnastisches Mittel verwendet werden könnte. Dann aber erfahren im Innern des Auges auch die Muskeln der Gefässe eine Erregung. Die letzteren werden dadurch enger, und es treten ganz andere Circulationsverhältnisse im Auge ein, die auf die Ernährungsvorgänge im letzteren von dem grössten Einfluss sein können. Die nächste Folge ist eine Abnahme des intraocularen Druckes. Von dieser Gefässwirkung müssen die günstigen Erfolge abgeleitet werden, die bei der Behandlung des acuten Glaukoms zuerst von Laqueur (1876) beobachtet sind. Pilocarpin und Muscarin, die keinen Einfluss auf die Gefässe haben, sind für diesen Zweck unbrauchbar. Auch für die Verengerung der Pupille eignet sich das Physostigmin weit besser als jene beiden Alkaloïde, weil die Wirkung eine längere Dauer hat.

**Physostigminum salicylicum**, salicylsaures Physostigmin. Farblose oder schwach gelbliche, in 150 Wasser lösliche Krystalle. Die Lösung nimmt bald eine rothe, später braune Färbung an, ohne dass die Wirksamkeit wesentlich abgeschwächt wird. Das Alkaloïd findet sich neben dem strychninartig wirkenden Calabarin in den Calabarbohnen, die von Physostigma venenosum stammen. Eine geringe Verunreinigung mit dem Calabarin ist für die Anwendung in der Augenheilkunde nicht störend. Von Ophthalmologen wird das Physostigmin unberechtigter Weise Eserin genannt, da ersterer Name die Priorität hat. Gaben **0,001!**, täglich bis **0,003!**

## 16. Gruppe des Apomorphins.

Das Apomorphin, welches aus dem Morphin unter der Einwirkung von concentrirten Mineralsäuren durch Abspaltung von Wasser entsteht, hat keine narkotischen Wirkungen mehr, son-

dern verursacht an Säugethieren anfangs eine hochgradige Erregung und darauf eine Lähmung des Gehirns und der Medulla oblongata.

An Fröschen wird die Muskelerregbarkeit nach Gaben von 0,5—5,0 mg vermindert, nach 10 mg gänzlich vernichtet, ohne dass hernach Todtenstarre eintritt. Aehnlich verhält sich der Herzmuskel. An Säugethieren ist diese Muskelwirkung nicht mit Sicherheit festzustellen, und es treten ausschliesslich die Veränderungen der Gehirn- und Medullarfunctionen in den Vordergrund, die Erregungserscheinungen namentlich bei Kaninchen, welche nach 5—10 mg heftige Unruhe, Aufregung und grosse Schreckhaftigkeit zeigen, besonders bei Berührung, Lärm und anderen Eindrücken auf die Sinnesorgane. Daneben stellt sich ein lebhafter Trieb zu spontanen Bewegungen ein, der die Thiere zu fortwährendem Hin- und Herlaufen, zu Sprüngen gegen die Wand und zum Benagen aller Gegenstände veranlasst, die in ihre Nähe kommen (vergl. Harnack, 1874).

Der Tod erfolgt bei diesen Thieren erst nach 10—20 mg durch Erstickung, indem das Respirationscentrum nach der anfänglichen Erregung, welche ihren Ausdruck in der Steigerung der Athemfrequenz findet, später einer Lähmung unterliegt. Dem Tode gehen Lähmungserscheinungen und heftige Convulsionen voraus, die zu einer Zeit auftreten, in der die Respirationsstörungen noch nicht soweit gediehen sind, um die Annahme von Erstickungskrämpfen zu rechtfertigen.

Aehnliche Erregungszustände werden bei Katzen und Hunden beobachtet. Doch treten bei den letzteren die Convulsionen erst nach der Injection von 0,5—0,6 g Apomorphin in das Blut auf.

Bevor aber nach grösseren Mengen des Alkaloïds alle diese Wirkungen und die davon abhängigen Erscheinungen sich geltend machen, wird durch weit kleinere Gaben als einziges Symptom der Apomorphinwirkung Erbrechen herbeigeführt, das mit allen seinen charakteristischen Begleiterscheinungen sich ganz regelmässig beim Menschen und bei allen Thieren einstellt, die überhaupt diesem Vorgange unterworfen sind (vergl. V. Siebert, 1871).

An Hunden erfolgt das Erbrechen nach subcutaner Einspritzung von 0,5—1,0 mg Apomorphinhydrochlorat in 2—3 Minuten, beim erwachsenen Menschen nach 5—10 mg selten später als innerhalb 15 Minuten. Bei Kindern in den ersten Lebensjahren genügen 0,5—2,0 mg.

Dem Eintritt des Erbrechens geht der Symptomencomplex voraus, der durch die Nausea charakterisirt ist: Uebelkeit, ein

Gefühl von Abspannung, Erschlaffung und Schwäche der Muskelkraft, die Empfindung ausbrechenden Schweisses oder ein leichtes Hitzegefühl, vermehrte Speichel- und wohl auch Schleimabsonderung und unmittelbar vor dem Erbrechen eine starke Vermehrung der Pulsfrequenz. Bei Gaben, welche rasch Erbrechen herbeiführen, können diese Erscheinungen mehr oder weniger fehlen. Kleine Gaben, nach denen es nicht zum Erbrechen kommt, verursachen längere Zeit andauernde Uebelkeit, Muskelerschlaffung, Vermehrung der Secretionen und Abnahme der Pulsfrequenz.

Solche nauseosen Gaben aller Brechmittel werden als sogenannte Expectorantien in Lungenkrankheiten, insbesondere bei Bronchialkatarrhen angewendet, um die Entleerung zähen Schleims durch Husten und Räuspern zu erleichtern. Dadurch wird der Hustenreiz gemildert und der kranken Schleimhaut die zu ihrer Heilung erforderliche Ruhe verschafft. Diese expectorirende Wirkung hängt jedenfalls mit der Vermehrung der Secretionen zusammen, die im Stadium der Nausea auftritt und vermuthlich auch die Schleimsecretion betrifft. Wie aber diese und die übrigen Erscheinungen dieses Stadiums und des Brechacts zu erklären sind, kann hier nicht näher erörtert werden. Sicher ist, dass es sich dabei nicht um eine directe Wirkung des Brechmittels handelt.

Die vor dem Eintritt des Erbrechens besonders an Hunden auffällige Steigerung der Pulsfrequenz muss von einer durch den Brechact bedingten Erregung der pulsbeschleunigenden Nerven abhängig gemacht werden, weil auch in diesem Falle, wie bei der Reizung jener Nerven, die Zunahme der Pulszahlen von keinerlei Veränderungen des Blutdrucks begleitet ist.

Dass das Erbrechen nach Apomorphin der Erregung centraler Gebiete seinen Ursprung verdankt, kann mit Sicherheit angenommen werden. Es ist der erste, man könnte sagen zarteste unter den Erregungszuständen, in welche später ausgedehntere Gebiete des Centralnervensystems versetzt werden. Man wird dabei an die Thatsache erinnert, dass der Reflexreiz, welcher beim Kitzeln des Gaumens entsteht, Erbrechen erzeugt, während energische Eingriffe auf diese Gegend des Rachens oft unwirksam bleiben.

Unterstützt wird diese centrale Wirkung, welche das Erbrechen herbeiführt, dadurch, dass das Apomorphin, wie Versuche am ausgeschnittenen, überlebenden Hundemagen lehren, auch direct die automatischen Centren dieses Organs erregt und Contraction desselben hervorruft (Schütz, 1886).

Als Brechmittel verdient das Apomorphin vor dem Brechweinstein, dem Emetin oder der Ipecacuanha und auch vor dem

Kupfersulfat den unbedingten Vorzug, weil es sich subcutan anwenden lässt, ohne an der Injectionsstelle Entzündung zu erzeugen, wie es die genannten Mittel so leicht thun. Auch erfolgt die Wirkung sehr rasch und zwar nach verhältnissmässig kleinen Mengen, während die gefahrdrohenden Erscheinungen erst nach weit grösseren Gaben eintreten. Die therapeutische Bedeutung des Erbrechens oder des Brechacts zu erörtern, ist nicht die Aufgabe der Arzneimittellehre.

Wie in anderen Fällen, können auch die durch das Apomorphin hervorgerufene Nausea und das Erbrechen gelegentlich schlimme Folgen haben, welche namentlich bei Kindern in Collapszuständen bestehen. Das Mittel selbst ist daran unschuldig, denn dass dabei eine directe Muskelwirkung, wie sie nur an Fröschen beobachtet ist, im Spiele sein sollte, erscheint im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Mehrere in der Quebrachorinde enthaltene Alkaloïde, namentlich Quebrachin, Aspidosamin, Quebrachamin und Aspidospermin, stimmen hinsichtlich ihrer Wirkungen in vieler Beziehung mit dem Apomorphin überein (Harnack und Hoffmann, 1884). Sie erzeugen an Säugethieren Erregungszustände des Centralnervensystems und Respirationslähmung, an Fröschen ausserdem Muskel- und Herzlähmung. Erbrechen tritt nur nach Aspidosamin ein, aber selbst an Hunden erst nach 30 mg. Die übrigen Alkaloïde verursachen dagegen auch nach grossen Gaben an Hunden bloss ein hochgradiges Nausea-Stadium mit allen seinen oben angegebenen charakteristischen Erscheinungen und können daher mit Vortheil als Expectorantien dienen. Ausserdem kommt in dyspnoïschen Zuständen, gegen welche die Quebrachorinde hauptsächlich empfohlen wurde, vielleicht auch die Verminderung einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der Respirationscentren in Betracht (Harnack und Hoffmann).

**Apomorphinum hydrochloricum**, salzsaures Apomorphin, Apomorphinhydrochlorat. In Wasser lösliche, grauweisse Krystalle. Die Lösung wird bald grün und bei längerem Stehen fast schwarz, ohne dadurch an Wirksamkeit wesentlich einzubüssen. Gaben als Brechmittel subcutan 0,005—**0,02!**, täglich bis **0,10!** Bei Kindern 0,0005—0,002. Als Expectorans innerlich 0,001—0,002 alle 2—3 Stunden. Nur in Lösungen.

## 17. Gruppe des Emetins.

Das Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (Kunz, 1887), der wirksame Bestandtheil der Ipecacuanha, ist ein amorphes oder nur schwer

krystallisirendes (Podwyssotzki, 1879), farbloses, aber am Lichte sich schnell gelb oder braun färbendes Alkaloïd, das keine deutlich krystallisirenden Salze liefert. Praktisch kann es nicht verwendet werden, weil es beim Aufbewahren nicht nur jene Dunkelfärbung annimmt, sondern unter theilweisem Verlust seiner Wirksamkeit auch eine Zersetzung erleidet.

Die Ipecacuanha wurde ursprünglich als Brechmittel angewendet, später in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Magens und Darmkanals, unter anderen auch bei Durchfällen und gegen die Ruhr, gebraucht und dient gegenwärtig nur noch als Expectorans.

Gaben von 5—10 mg Emetin verursachen zunächst Unregelmässigkeiten der Schlagfolge und der einzelnen Ventrikelcontractionen des Froschherzens und führen schliesslich Stillstand des letzteren im erschlafften und deshalb diastolischen Zustande mit Verlust der Erregbarkeit herbei. Doch kann nach diesen Mengen noch Erholung der Thiere erfolgen. Grössere Gaben, von 10 mg aufwärts, lähmen an Fröschen zugleich das centrale Nervensystem und vermindern die Leistungsfähigkeit der Muskeln, ohne indessen ihre Erregbarkeit bis zum Eintritt des Todes der Thiere zu vernichten.

An Menschen und solchen Säugethieren, bei welchen Erbrechen eintritt, verursachen das Emetin und die Ipecacuanha wie andere Brechmittel, zuerst Nausea mit ihren Begleiterscheinungen, dann Erbrechen, dem sich leicht Durchfälle anschliessen, und zuletzt tiefgreifende Veränderungen an der Darmschleimhaut und in anderen Organen.

Das Nausea-Stadium gestaltet sich ganz ähnlich wie nach Apomorphin (vergl. S. 111), doch hält es unter den gleichen Bedingungen weit länger an, weil das Emetin langsamer als das Apomorphin resorbirt, aber auch länger im Organismus zurückgehalten wird. Aus diesem Grunde verdient das Emetin in Form der Ipecacuanha als Expectorans den Vorzug vor dem Apomorphin, denn seine Wirkung kann leichter über einen grösseren Zeitraum in gleichmässiger Weise ausgedehnt werden, während die des Apomorphins rasch vorübergeht.

Bei Anwendung der Ipecacuanha kann bis zum Eintritt des Erbrechens eine Stunde und mehr vergehen, während es sich nach Apomorphin zuweilen schon in wenigen Minuten und selten später als nach einer Viertelstunde einstellt. Da in manchen Fällen gleichzeitig mit dem Erbrechen auch Durchfälle auf-

treten, so ist die Ipecacuanha kein zweckmässiges Brechmittel und kann in dieser Beziehung als veraltet angesehen werden. Ueber das reine Emetin liegen an Menschen keine Erfahrungen vor.

Das Zustandekommen des Erbrechens ist noch im Unklaren. Die Ansicht, dass es durch Erregung peripherer, centripetalleitender Nerven der Verdauungsorgane auf reflectorischem Wege ausgelöst wird, hat ebensoviel für sich, wie die Annahme, dass central gelegene Theile, etwa ein Brechcentrum, in Erregung versetzt werden.

Die schwersten Grade der Vergiftung durch Ipecacuanha kommen an Menschen kaum vor, weil grosse Gaben des Giftes durch Erbrechen entleert werden, bevor sie zur vollen Wirkung gelangen. An Säugethieren, namentlich an Hunden, entwickeln sich bei jeder Art der Application von Emetin allmälig heftige Darmerscheinungen, bestehend in einfachen oder blutigen Durchfällen, mit Schwellung, Röthung und Ekchymosirung der Schleimhaut, ähnlich wie bei der Vergiftung mit Arsen-, Platin-, Antimon- und Eisenverbindungen und mit Sepsin. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine directe Vergiftung der Wandungen der Darmcapillaren durch das Emetin. Auch die Lungen befinden sich häufig, besonders bei Kaninchen (Duckworth, 1869), im Zustande hochgradiger Congestion, ödematöser Infiltration und rother Hepatisation.

Bei subcutaner oder intravenöser Injection erfolgt der Tod durch Herzlähmung; bei Katzen nach 0,09—0,1 g Emetin subcutan und schon nach 0,02—0,05 g intravenös. Vorher aber sinkt die Blutdruckcurve fast auf die Nulllinie herab, während die einzelnen Pulse ähnlich wie in der Chloralhydratnarkose (vergl. S. 23) sich 50—60 mm über die Abscisse erheben (Podwyssotzki). Es werden also die Gefässe oder vielmehr die Capillarwandungen früher gelähmt als das Herz, ganz in derselben Weise, wie man es bei den oben genannten Metallvergiftungen beobachtet, welche die gleichen Darmerscheinungen hervorbringen.

Die Ipecacuanha und das Emetin, wenigstens das unreine, wirken vielleicht in Folge einer Vergiftung der Capillarwandungen auch entzündungserregend. Bei subcutaner Injection entstehen leicht Abscesse, in Salbenform auf die Haut gebracht Pusteln, an den Schleimhäuten Reizung und Entzündung, z. B. an der Conjunctiva und der Bronchialschleimhaut, wenn verstäubte Ipecacuanha hineingelangt.

Die Frage, ob die Ipecacuanha bei gewissen Darmleiden vielleicht in Folge ihres Einflusses auf die Capillaren durch Verän-

derung der Ernährungsverhältnisse der Darmschleimhaut in der That nützlich werden kann, wie man früher angenommen hat, lässt sich zur Zeit weder auf Grund von directen Erfahrungen, noch nach rationellen Grundsätzen beantworten.

1. **Radix Ipecacuanhae**, Ipecacuanha, Brechwurz. Die Wurzeläste von Psychotria Ipecacuanha (Cephaëlis Ipecacuanha). Gaben als Brechmittel 1,0 alle 10—15 Minuten, in Pulvern; als Expectorans im Aufguss 1:200, esslöffelweise, 2—3 stündlich.

2. **Vinum Ipecacuanhae**, Brechwein. Ipecacuanha 1, Xereswein 10. Gaben 0,2—0,5 (5—15 Tropfen), 2—3 stündlich.

3. **Syrupus Ipecacuanhae**. Der Auszug aus 1 Ipecacuanha auf 100 Syrup. Gaben als Expectorans 1—2 Theelöffel, 2—3 stündlich.

## 18. Gruppe des Aconitins.

Diese Gruppe umfasst die verschiedenen noch ungenügend untersuchten Alkaloïde der Aconitum- und Delphiniumarten.

Die Aconitine sind nach Art des Atropins zusammengesetzte Verbindungen verschiedener Basen (Aconine) mit aromatischen Säuren, namentlich Benzoësäure. Wahrscheinlich gehört das Delphinin auch chemisch zu den Aconitinen. Besonders zu nennen sind folgende hierher gehörige Alkaloïde:

1. **Aconitin**, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, im Aconitum Napellus. Es giebt davon eine amorphe und krystallisirte Modification (Duquesnel'sches Aconitin), die hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und pharmakologischen Wirkung vollkommen mit einander übereinstimmen. Beim Kochen mit Wasser zerfällt das Aconitin erst in Essigsäure und Pikroaconitin (Isoaconitin) und das letztere bei weiterem Erhitzen in Aconin und Benzoësäure (Freund und Beck, 1894; Dunstan, 1894). Beim Kochen mit verdünnten Säuren entsteht neben den beiden letzteren Producten unter Abspaltung von Wasser Apoaconitin.

2. Pseudaconitin oder Nepalin, in der Wurzel von Aconitum ferox; krystallinisch. Spaltet sich in Pseudaconin und Protocatechu-Dimethylläthersäure; geht beim Erhitzen mit Weinsäurelösung in Pseudoapoaconitin über.

3. Japaconitin, in der Wurzel von Aconitum Japonicum; krystallinisch. Soll in Japaconin und Benzoësäure zerfallen und sich beim Erhitzen mit Weinsäurelösung nicht verändern; ist aber vielleicht mit dem Aconitin identisch (Freund und Beck, 1894).

4. Delphinin, in den Samen von Delphinium Staphisagria. Amorphe und krystallisirte Modification, welche qualitativ und quantitativ gleich wirken (Böhm und Serck, 1874). Das Staphisagrin scheint sich aus dem Delphinin zu bilden (Böhm, 1876) und entspricht seinem pharmakologischen Verhalten nach dem Apoaconitin.

Das frühere, sog. deutsche Aconitin des Handels bestand anscheinend aus einem Gemenge von amorphem Aconitin, Apoaconitin und Aconin.

Jede mit völlig reinen, nicht mit den Spaltungsproducten verunreinigten Aconitinen gewonnene neue Thatsache bestätigt ihre enge pharmakologische Zusammengehörigkeit und beseitigt immer mehr die noch bestehenden Angaben über Differenzen hinsichtlich der Stärke und Eigenartigkeit ihrer Wirkungen. So konnten Harnack und Mennicke (1883) die früher angegebenen Unterschiede zwischen dem krystallisirten (Duquesnel'schen) Aconitin und dem Japaconitin nicht nachweisen.

Die therapeutische Bedeutung dieser Basen und der Aconitpräparate, welche letztere im vorigen Jahrhundert von Störck in den Arzneischatz aufgenommen wurden, ist gegenwärtig zwar keine grosse, indessen verdienen die Aconitine wegen ihrer ausserordentlich grossen Giftigkeit, der in neuester Zeit sogar ein Arzt aus Unvorsichtigkeit zum Opfer gefallen, eine besondere Beachtung.

An **peripheren Organen** verursachen die Aconitine eine mehr oder weniger heftige Erregung und darauffolgende Lähmung der Endigungen und Endapparate zahlreicher, wenn nicht aller sensiblen, motorischen und secretorischen Nerven. Ob die einzelnen Alkaloïde hinsichtlich dieser Wirkungen erhebliche Unterschiede aufweisen, lässt sich auf Grund der bisherigen lückenhaften Angaben nicht beurtheilen.

Mit Fett oder Alkohol in die Haut eingerieben oder in wässriger Lösung auf die Schleimhäute des Mundes, Rachens, der Nase oder in den Magen gebracht, erzeugen die Aconitine einschliesslich des Delphinins, jedoch mit Ausnahme des früheren deutschen Handelspräparates in Folge der Erregung der sensiblen Nervenendigungen ähnlich wie das Veratrin Prickeln und Stechen, Wärmegefühl und schmerzhaftes Brennen, bittern und brennenden Geschmack im Munde, unangenehme Sensationen im Rachen, Niesen und Erbrechen. Die beiden letzteren Vorgänge werden durch die sensible Erregung auf reflectorischem Wege hervorgerufen; ebenso Dyspnoë durch Erregung der Endigungen der sensiblen Vagusfasern in der Lunge bei innerlicher Anwendung. Bei letzterer Art der Einverleibung hat man nach Delphinin auch Jucken und Stechen in der Haut beobachtet (Albers, 1858). Merkliche Röthung oder andere Erscheinungen entzündlicher Vorgänge sind an den Applicationsstellen nicht vorhanden.

Nach kurzer Zeit geht die Erregung in eine Lähmung der Nervenendigungen über, die ähnlich wie nach Cocaïn zur Ver-

minderung des Gefühlsvermögens, der Temperatur- und Tastempfindung und anderer Sensationen führt. Hierauf beruhte die Anwendung des Aconitins als schmerzstillendes Mittel bei Neuralgien, das jetzt durch das Cocaïn mindestens überflüssig geworden ist.

Die Vermehrung der Speichelsecretion, der Hautabsonderung bei Fröschen und was sonst von derartigen Erscheinungen zur Beobachtung kommt, ist auf eine directe oder reflectorische Erregung der Speichel- und anderer Drüsennerven zu beziehen.

An Fröschen und an Säugethieren fehlen mehr oder weniger starke fibrilläre Muskelzuckungen niemals. Sie sind von der Erregung der Endigungen der motorischen Nerven abhängig zu machen, die schliesslich eine Lähmung wie nach Curarin erfahren, jedoch erst nach dem Eintritt der Lähmung des Centralnervensystems. Die Muskeln selbst werden durch das Gift nicht verändert.

Ein sehr eigenthümliches Verhalten zeigt bei der Aconitinvergiftung das Froschherz (Böhm, 1871). Erst schlägt es in Folge der Erregung der motorischen Ganglien rascher und lebhafter, dann mit beginnender Lähmung der letzteren und bei gleichzeitiger Erregung der Hemmungsvorrichtungen langsamer und in ähnlicher Weise unregelmässig wie nach Digitalin. Endlich tritt diastolischer Herzstillstand ein, der anfangs durch Atropin aufgehoben wird (S. Ringer, 1880). Im nächsten Stadium beseitigt das letztere den Stillstand nicht mehr, weil die Hemmungsvorrichtungen gelähmt sind und die motorischen Ganglien so weit ihre Functionsfähigkeit verloren haben, dass sie nicht mehr automatisch Herzcontractionen auszulösen vermögen. Wenn ihnen aber jetzt durch Vagusreizung, wahrscheinlich unter Vermittelung der Acceleransfasern, von aussen neue Erregungen zugeführt werden, so fängt das Herz wieder an zu schlagen, bis endlich völliges Absterben desselben erfolgt.

In dieser Aufeinanderfolge lassen sich diese Erscheinungen allerdings nur schwierig zu Wege bringen, insbesondere weil bei der geringsten Ueberschreitung der erforderlichen Gaben die Erregungen gar nicht oder nur undeutlich zur Wahrnehmung kommen, die Lähmung dagegen ausserordentlich rasch Platz greift. Diesem Umstande ist es vielleicht zuzuschreiben, dass für das krystallisirte Aconitin die Erregung der motorischen Herzganglien sogar geleugnet wird (v. Anrep, 1880). Der elastische Widerstand des Froschherzmuskels wird im Gegensatz zu der Wirkung der Gifte

der Digitalingruppe durch das Aconitin vermehrt, d. h. die Dehnbarkeit vermindert (Durdufi, 1889).

Auch an Säugethieren sind diese Herzwirkungen nachzuweisen, aber selbst die Herzlähmung tritt gegenüber den Wirkungen auf das Centralnervensystem gewöhnlich wenig deutlich hervor.

Nach kleineren Gaben der Aconitine und in den Anfangsstadien ihrer Wirkung hängt ausserdem das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks nicht bloss von den directen Veränderungen der Herzfunctionen, sondern auch von verschiedenen anderen bei den einzelnen Aconitinarten wohl etwas wechselnden Einflüssen, insbesondere von Erregungen der centralen Ursprünge der Gefässnerven und herzhemmenden Vagusfasern ab. So erklärt es sich, dass man bald Pulsverlangsamung ohne Blutdruckerniedrigung (deutsches Aconitin), bald erstere und letztere zugleich (Pseudaconitin), bald wieder Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (Delphinin) beobachtet hat.

Sehr intensiv sind die **Wirkungen der Aconitine auf das Centralnervensystem.** Der Verlauf der Aconitinvergiftung wird bei Säugethieren durch die Wirkung auf die Respirationscentren und ihre Folgen beherrscht. Die auf reflectorischem Wege eingeleitete Dyspnoë (siehe oben) wird durch die directe Erregung dieser Centren verstärkt, und dann durch Lähmung der letzteren Respirationsstillstand und Erstickung unter Convulsionen hervorgebracht. Auch hier können beginnende Lähmung und reflectorische Erregung sich combiniren, wie es nach Pseudaconitin beobachtet ist (Böhm und Ewers, 1873). Die Verminderung und das Schwinden der Reflexerregbarkeit, die besonders früh nach Delphinin eintreten, ferner die ebenfalls nach letzterem besonders stark ausgesprochene Lähmung der Gefässnervencentren, die den Verlust des Gefässtonus noch vor der Abnahme der Herzthätigkeit bedingt, so dass stärkere Pulserhebungen das Sinken des Blutdrucks begleiten, weiter die allgemeine Unempfindlichkeit, endlich zum Theil die Convulsionen, die an Fröschen nur in einzelnen Fällen nach Delphinin beobachtet wurden, sind als directe, von der Erstickung unabhängige Giftwirkungen anzusehen.

Tödtliche Gaben der Aconitine sind an Fröschen 0,02 mg, an Kaninchen 0,1—0,3 mg, an Hunden für das ganze Thier 0,5 mg. Gaben von 1,0 mg Pseudaconitin Hunden in die Jugularis injicirt verursachen sofortigen Tod (Böhm und Ewers). Etwas schwächer scheint das Delphinin zu wirken.

An Menschen treten nach 1—2 mg Duquesnel'schen Aconitins sehr schwere Vergiftungserscheinungen ein; bei dem oben erwähnten Arzt erfolgte nach 3—4 mg der Tod (Tressling, 1880).

Die in früherer Zeit ziemlich zahlreichen empirischen Indicationen für die Anwendung der Aconitpräparate sind gegenwärtig wenigstens in Deutschland fast vollständig aufgegeben. Eine rationelle Grundlage für den Gebrauch der Alkaloïde ergiebt sich aus ihren Wirkungen vorläufig nicht.

1. Tubera Aconiti, Eisenhutknollen; die Wurzel des Aconitum Napellus. Gaben 0,03—**0,1!**, täglich bis **0,5!**

2. Tinctura Aconiti. Aconitknollen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,1—**0,5!**, täglich bis **2,0!**

### 19. Gruppe des Veratrins.

In den Veratrumarten finden sich verschiedene Alkaloïde, die zum Theil wenigstens wie die Aconitine aus ätherartigen Verbindungen von Basen und Säuren bestehen. Zwei davon, das Veratrin und Protoveratrin, zeichnen sich durch ihre grosse Giftigkeit aus, sind chemisch gut charakterisirt und schliessen sich auch in Bezug auf ihre Wirkungen eng an die Gruppe des Aconitins an.

Das **Veratrin** findet sich in den Samen von Veratrum Sabadilla, kommt dagegen nicht im Veratrum album vor. Es giebt von demselben drei Modificationen, eine krystallisirbare und zwei amorphe. Das krystallisirte Veratrin (Merck, 1855; Schmidt und Köppen, 1877) oder Cevadin (Wright und Luff, 1878) hat die Zusammensetzung $C_{32}H_{49}NO_9$ und spaltet sich bei der Verseifung in Cevin und Methylcroton- (Wright und Luff) oder Angelicasäure (Rosetti, 1883). Es geht leicht in eine in Wasser lösliche und eine unlösliche amorphe Modification über, welche sich in einander überführen und in das krystallisirte Alkaloïd zurückverwandeln lassen (Schmidt und Köppen). Diese 3 Modificationen, die vielleicht wahre Isomere sind (Rosetti, 1883), bilden das käufliche, auch von der Pharmakopöe vorgeschriebene Veratrin (Schmidt und Köppen) und stimmen in ihren Wirkungen qualitativ und quantitativ anscheinend vollständig mit einander überein (Böhm und Lissauer, 1887). Unter Veratrin schlechtweg ist im Folgenden das Gemenge dieser Modificationen gemeint.

Das **Protoveratrin**, $C_{32}H_{51}NO_{11}$, ist neben dem schwach giftigen Jervin und anderen unwirksamen Alkaloïden in dem Rhizom von Veratrum album enthalten, bildet eine krystallisirbare und eine amorphe Modification und erreicht an Giftigkeit nahezu die Aconitine (Salzberger, 1890).

Die Wirkungen des Veratrins und Protoveratrins betreffen in demselben Sinne, wie die der Aconitine, einerseits anscheinend ausnahmslos die Endigungen aller sensiblen, motorischen und secretorischen Nerven und andererseits zahlreiche, ins-

besondere im Mittelgehirn und dem verlängerten Mark gelegene Gebiete des Centralnervensystems. Von den Aconitinen unterscheiden sich beide Alkaloïde durch ihre Wirkungen auf die quergestreiften Muskeln, die besonders nach Veratrin sehr eigenartig sind.

Alle genannten nervösen Gebiete versetzen die beiden Alkaloïde anfänglich in eine entweder scharf hervortretende oder nur angedeutete Erregung und lähmen sie darauf rasch und vollständig. Unter allen Gehirnfunctionen werden Empfindung und Bewusstsein direct am wenigsten betroffen, wie das auch mit krystallisirtem Veratrin ausgeführte Versuche ergeben haben (Böhm und Lissauer, 1887).

Die kleinste tödtliche Gabe des krystallisirten Veratrins beträgt für Frösche 0,5—1,0 mg, für Kaninchen pro kg Körpergewicht 2,5 mg (Lissauer, 1887), die des Protoveratrins für Frösche 0,1—0,5 mg, für Kaninchen pro kg Körpergewicht 0,1 mg, ist also für letztere Thierart 25 Mal so giftig als das Veratrin (Watts Eden, 1892).

Unter den **peripheren Organen** werden die quergestreiften Muskeln an Fröschen durch das Veratrin in einen eigenartigen Zustand versetzt, in welchem sie sich bei Reizung zwar in der normalen Weise rasch verkürzen, aber nur sehr langsam wieder auf die frühere Länge ausdehnen. Daher erfolgt an Fröschen, welche mit $^1/_{20}$—$^2/_{20}$ mg Veratrin vergiftet sind, bei der Ausführung der gewöhnlichen Fortbewegungen die Streckung der Gliedmassen rasch und leicht wie unter normalen Verhältnissen; ihre Beugung und das Anziehen an den Rumpf dagegen erfordern eine verhältnissmässig sehr lange Zeit, so dass die Bewegungen der Thiere ungeschickt, steif und ungeordnet erscheinen (v. Bezold und Hirt, 1867). Bei dieser Muskelveränderung ist jede einzelne Zuckung mit einer grösseren Wärmebildung, also mit einem massenhafteren Stoffumsatz als normal verbunden (Böhm und Fick, 1872).

Doch wirkt das Veratrin auf die beiden in einem Muskel enthaltenen Faserarten nicht gleich stark. Die Wirkung auf die für die rothen Muskeln typischen, schmalen, grauen Fasern mit langsamem Zuckungsverlauf, deren einfache Zuckungen niedrig, die Tetani dagegen hoch sind, ist überwiegend, während die breiten, hellen Fasern mit schnellem Zuckungsverlauf, deren Zuckungen hoch, die Tetani niedrig sind, weniger verändert werden. Hierdurch entstehen Unregelmässigkeiten der Zuckungscurve (Overend, 1889).

Auch an Säugethieren lässt sich diese Muskelwirkung leicht nachweisen (Rossbach und Clostermeyer, 1879).

Das Protoveratrin bringt keine Verzögerung der Wiederausdehnung des contrahirten Muskels, wie das Veratrin, hervor. Dagegen sind beim Beginn einer schwachen Protoveratrinvergiftung, am Frosch nach 0,1—0,3 mg, die absolute Muskelkraft und die Gesammtleistung des Muskels erheblich vermehrt, im weiteren Verlauf der Vergiftung aber stark herabgesetzt. Die Muskeln ermüden sodann leichter und werden schliesslich völlig gelähmt.

In ähnlicher Weise gestalten sich bei Fröschen die Erscheinungen der Veratrinwirkung am Herzmuskel. Die Systole vollzieht sich wie gewöhnlich, der Uebergang in die Diastole erfordert relativ viel Zeit (Böhm, 1871).

Dieses lange Verharren im mehr oder weniger contrahirten Zustande verleiht dem Herzen in vielen Fällen das Aussehen, welches es nach Digitalinvergiftung hat. Diese Aehnlichkeit ist schon zu Anfang der Vergiftung vorhanden. Während die Vorhöfe zu dieser Zeit unverändert fortpulsiren, sinkt die Zahl der Ventrikelcontractionen plötzlich auf die Hälfte herab, und diese selbst werden dabei unregelmässig und peristaltisch (vergl. Digitalin). Noch ähnlicher der Digitalinwirkung sind die Erscheinungen nach Protoveratrin. Die Pulsfrequenz wird beschleunigt, und nach vorausgehender Peristaltik kommt es zum systolischen Herzstillstand.

Bei fortschreitender Wirkung werden die Muskeln gelähmt, namentlich leicht der Herzmuskel der Säugethiere und wahrscheinlich auch die in demselben eingebetteten motorischen Ganglien.

Die Erscheinungen seitens der Drüsen und des Verdauungskanals, die in Absonderung eines schäumenden Secrets auf der Haut von Fröschen, in Speichelfluss, Ekel, Erbrechen, Kolikschmerzen, reichlichen Stuhlentleerungen an Säugethieren bestehen und ohne Zeichen von Entzündung auftreten, sind in Bezug auf ihr Zustandekommen durch Vermittelung von Nerven- oder Drüsenelementen noch nicht genauer untersucht.

Auf die Endigungen der motorischen Nerven der Skeletmuskeln, der Hemmungsfasern des Herzens, der sensiblen Nerven der Haut und der Schleimhäute und der centripetal leitenden Fasern in der Lunge wirkt das Veratrin erst erregend oder reizend und dann lähmend ein.

Besondere Beachtung verdient unter diesen Wirkungen die Erregung der Empfindungsnerven der Haut, der Zunge, des Rachens, des Magens und der Conjunctiva. Auf der Nasenschleimhaut reizt das Alkaloïd daher zum Niesen, an den Augen ruft es Thränen, auf der Zunge Brennen, im Rachen und Magen

Kratzen und prickelnde Empfindungen hervor. Wird es, in einer fettigen Masse vertheilt oder in einer alkoholischen Flüssigkeit gelöst, auf die Haut gebracht, so entstehen erst Wärmegefühl und Prickeln, die sich bis zum brennenden und stechenden Schmerz steigern können, ohne dass Röthung oder andere Erscheinungen einer entzündlichen Reizung auftreten. Darauf folgt eine Abstumpfung der localen Empfindung mit einem Gefühl von Kälte und Pelzigsein. Auf Grund dieser Wirkung fand das Veratrin in Salbenform als locales Anästheticum bei Neuralgien, namentlich des Gesichts und der Supraorbitalregion, vielfach Verwendung. Jetzt ist es durch das Cocaïn verdrängt worden. Nach Protoveratrin tritt die locale Anästhesie anscheinend ohne vorherige Erregung ein.

Unter den Wirkungen des Veratrins auf **das Centralnervensystem** treten am Frosch tetanische Krämpfe, am Säugethier heftige Convulsionen und eine Lähmung der Gefäss- und Respirationscentren am schärfsten hervor.

Die Pulsfrequenz und der Blutdruck werden von verschiedenen Seiten her in mannigfacher Weise beeinflusst. Daran betheiligen sich in wechselnder Combination nach Stärke und Aufeinanderfolge hauptsächlich periphere und wohl auch centrale Erregung und darauf folgende Lähmung der Hemmungsvorrichtungen für die Herzthätigkeit, ferner früh und stark auftretende, durch centrale Lähmung der Vasomotoren bedingte Gefässerweiterung und schliesslich eine directe Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels und seiner automatischen Centren.

In derselben Weise gestalten sich die Wirkungen des Protoveratrin. Doch treten an Kaninchen nur zuweilen Convulsionen auf. Bemerkenswerth sind Anfälle von Dyspnoë, welche mit regelmässigen Respirationen abwechselnd stundenlang sich wiederholen können (Watts Eden, 1892).

Alle diese Wirkungen, insbesondere auch die energische Herabsetzung der Herzthätigkeit, führen selbst in ihren schwächeren Graden am Menschen zu Erscheinungen, die denen entsprechen, welche man in ihrer Gesammtheit als **Collaps** bezeichnet.

Das Zustandekommen des letzteren wird noch besonders dadurch begünstigt, dass das Veratrin wie die eigentlichen Brechmittel, Apomorphin, Emetin und Brechweinstein, in hohem Masse Nausea mit ihren Begleiterscheinungen (vergl. S. 111 und 112) erzeugt, welche bei kleinen Kindern und schwächlichen Leuten für sich allein einen Collaps einzuleiten im Stande sind.

Das Veratrin kann daher als ein Mittel angesehen werden, durch welches man einen künstlichen Collaps herbeizuführen ver-

mag. Schwindel, Verdunkelungen des Gesichts, Gefühl allgemeiner Schwäche und Hinfälligkeit, erst Beschleunigung, dann Verlangsamung, sowie Schwäche und Unregelmässigkeit des Pulses, Uebelkeit, Würgen nnd andere Gastrointestinalsymptome, zuweilen Tage lang anhaltendes krampfhaftes Schluchzen, (Wachsmuth), Kälte und Blässe der Haut und des Gesichts sind die Erscheinungen, welche man nach wiederholten und sogar nach einzelnen Gaben von durchschnittlich 3 mg essigsaurem Veratrin an Gesunden und Kranken hat auftreten sehen.

Es ist ferner leicht erklärlich, dass die Störung so zahlreicher Functionen auch eine erhebliche Abnahme der Körpertemperatur herbeiführt. Das kann noch leichter bei Kranken mit hohen Fiebertemperaturen zu Wege gebracht werden.

Daher hat man das Veratrin vielfach als antipyretisches Mittel empfohlen und angewendet, namentlich bei Pneumonie und acutem Gelenkrheumatismus, die selber weniger leicht Collaps erzeugen, als z. B. der Typhus. Die Temperaturherabsetzung, die mit einer starken Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz verbunden ist, gelingt zwar sicher, doch darf nicht vergessen werden, dass es sich dabei vielmehr um die Erzeugung eines künstlichen Collaps als um eine Entfieberung handelt (Wachsmuth, 1863).

Vielleicht liesse sich die Wirkung des Veratrins auf die Muskeln mit Vortheil therapeutisch verwenden, wenn es möglich wäre, sie ohne Gefahr in erheblichem Grade hervorzurufen.

1. Veratrinum, Veratrin. Alkaloïd der Samen von Veratrum Sabadilla (vergl. S. 120). Bildet mit Säuren leicht lösliche Salze. Gaben 0,002—**0,005!**, täglich bis **0,020!** In Mixturen; weniger zweckmässig in Pillen.

2. Rhizoma Veratri, weisse Nieswurz; von Veratrum album. Wirksamer Bestandtheil Protoveratrin.

3. Tinctura Veratri. Nieswurz 1, verd. Weingeist 10.

## 20. Gruppe des Colchicins.

Wie in den Aconitum- und Veratrumarten scheinen auch in der Herbstzeitlose (Colchicum autumnale) mehrere einander nahe stehende Substanzen vorzukommen. In den Samen und wahrscheinlich auch in anderen Theilen der Pflanze findet sich eine erst in neuerer Zeit untersuchte krystallisirbare, stickstoffhaltige, den Alkaloïden nahe stehende, aber nicht basische Verbindung, für die der Name **Colchicin** beibehalten worden ist. Aus dem

letzteren entsteht durch Oxydation der eigentliche giftige Bestandtheil, der in den Extracten und anderen Präparaten sowie in dem unreinen „Colchicin" des Handels enthalten ist und als Oxydicolchicin anfgefasst werden muss (Jacobj, 1890).

Das **Colchicin** krystallisirt in Verbindung mit Chloroform in Form glänzender Säulen, hat die Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_6$, ist in heissem Wasser leicht löslich und spaltet sich beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren in Methylalkohol und Colchiceïn, ist also der Methyläther des letzteren (Zeisel, 1883 und 1886). Das Colchiceïn, welches bei den früheren Versuchen zur Reindarstellung des Colchicumgiftes als einziger in dieser Richtung in Betracht kommender krystallisirbarer Bestandtheil gewonnen wurde, ist der ebenfalls giftige, saure Acetotrimethyläther der stickstoffhaltigen Colchicinsäure (Zeisel, 1888).

Das **Oxydicolchicin**, $(C_{22}H_{25}NO_6)_2O$, findet sich in den Colchicumpräparaten. Ob es schon in der frischen Pflanze und den Samen vorkommt, ist noch nicht bekannt. Es bildet eine völlig amorphe, rothbraun gefärbte Masse, die Lösungsmitteln und Reagentien gegenüber sich im Wesentlichen wie das Colchicin verhält. Künstlich kann es durch Einwirkung von Ozon auf trockenes Colchicin dargestellt werden und entsteht auch beim Durchleiten von colchicinhaltigem Blut durch überlebende Organe (Jacobj).

Die bisherigen pharmakologischen Untersuchungen sind mit Gemengen von krystallisirbarem Colchicin und Oxydicolchicin ausgeführt, die wahrscheinlich auch Colchiceïn enthielten (Schroff, 1856; Albers, 1856; Harnack, 1874; Rossbach u. Schaitanoff, 1876; Roy, 1879 u. A.).

Die Wirkungen dieser Gemenge einerseits und des Colchicins (Laborde u. Houdé, 1887; Jacobj, 1890), sowie des Oxydicolchicins andererseits stimmen an Säugethieren qualitativ vollständig mit einander überein.

An Fröschen bleiben Gaben von 50—100 mg reinen Colchicins fast ohne Wirkung, während das Oxydicolchicin schon in Mengen von 5 mg an diesen Thieren mehr oder weniger ausgesprochene Krämpfe sowie eine der Veratrinwirkung ähnliche Verzögerung des Verlaufs der Muskelcurve und schliesslich durch centrale Lähmung den Tod herbeiführt. Nach grossen Gaben des Colchicumgiftes schwindet die Muskelerregbarkeit (Harnack).

An Warmblütern ist auch das reine Colchicin sehr giftig, indem an Hunden schon 1 mg, an Kaninchen 2—3 mg pro kg Körpergewicht den Tod verursachen. Da es an Fröschen ganz unwirksam ist und da seine Wirkungen an Warmblütern voll-

ständig mit denen des Oxydicolchicins übereinstimmen, so folgt aus diesen Thatsachen, dass das an sich ungiftige Colchicin im Organismus der Warmblüter, nicht aber in dem der Frösche in das giftige Oxydicolchicin umgewandelt wird.

An Säugethieren verursachen das Colchicin und Oxydicolchicin in erster Linie heftige **Magen- und Darmerscheinungen** in Form eines Brechdurchfalls. An Hunden und Katzen treten Nausea, Würgen, Erbrechen, Tenesmen und Durchfälle, an Kaninchen nur die letzteren ein.

Diese Erscheinungen hängen von einer hochgradigen Verstärkung der normalen Magen- und Darmbewegungen ab. Atropin hebt dieselben auf. Es handelt sich daher um eine Wirkung auf die nervösen motorischen Gebilde in der Darmwand. Diese werden aber nicht, wie durch das Muscarin, direct in Erregung versetzt, sondern es wird nur ihre Erregbarkeit gesteigert. Dies lässt sich daraus schliessen, dass die Contractionen nicht gleichzeitig und nicht mit gleicher Heftigkeit am ganzen Darm auftreten, sondern sich nur dort einstellen, wo die Darmschleimhaut seitens des Darminhalts gerade von einem Reize getroffen wird.

Die Darmschleimhaut zeigt bei Thieren nach dem Tode öfters starke Röthung, Schwellung und Ekchymosirung (Roy, 1879; Jacobj). Doch werden diese Erscheinungen, insbesondere auch bei Vergiftungen an Menschen, nach dem Tode nicht selten vermisst.

Zu dem Brechdurchfall, der durch diese Wirkungen auf den Magen- und Darmkanal bedingt wird, gesellen sich allmälig die Erscheinungen der **Lähmung des Centralnervensystems.** Zuerst werden die Bewegungen der Thiere träge, dann stellt sich Schwäche in den hinteren Extremitäten ein, so dass der Hintertheil des Körpers beim Gehen hin- und herschwankt, weiter werden die Hinterbeine schlaff nachgeschleift, während sich das Thier auf den Vorderbeinen mühsam fortzubewegen sucht. Diese aufsteigende Paralyse ergreift schliesslich auch die Vorderbeine. Zu dieser Zeit wird auch die Athmung verändert. Während das Volumen der Athemzüge zunimmt, sinkt ihre Frequenz sehr rasch, bis ein völliger Athemstillstand, zuweilen unter Convulsionen, den Tod herbeiführt.

Schon während der frühen Stadien der Vergiftung macht sich, regelmässig an Hunden, nicht immer bei Kaninchen, eine Abnahme der Hautsensibilität bemerkbar, die zuweilen

rasch in völlige Anästhesie übergeht, so dass die Thiere gegen Nadelstiche und andere Eingriffe ganz unempfindlich werden. Man hat diese Erscheinung von einer Lähmung der peripheren Endigungen der sensiblen Nerven abhängig gemacht, obgleich auf die Oberfläche der Haut gebrachte Colchicinlösungen die Sensibilität nicht alteriren (Rossbach, 1879). Indess handelt es sich dabei offenbar nur um eine Theilerscheinung der Lähmung der centralen Gebiete des Nervensystems. Dagegen wirkt das Colchicin bei subcutaner Application entzündungserregend (Jacobj).

Eine Wirkung auf das Herz lässt sich, entgegen früheren Angaben, bei Säugethieren nicht nachweisen. Der Blutdruck erscheint auch nach dem Auftreten der allgemeinen Lähmung wenig verändert, und die Gefässnervencentren sowie die herzhemmenden Vagusfasern behalten ihre Erregbarkeit bei.

Dagegen verursacht das Gift sowohl an Fröschen, als auch an Säugethieren die für das Veratrin charakteristische Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungscurve sowie eine raschere Ermüdbarkeit der Muskeln.

Bei der **Vergiftung mit Colchicumpräparaten an Menschen** gestalten sich die Erscheinungen wie an Hunden und Katzen. Der Verlauf ist ein langsamer. Zuerst tritt ein ungemein heftiger Brechdurchfall ein, der zuweilen ohne längere Unterbrechung tagelang anhalten kann, nur dass bald an Stelle des Erbrechens qualvolles Würgen, an die der Durchfälle heftige Tenesmen treten. Diese Erscheinungen hören schliesslich auf, und der Kranke befindet sich im Zustande des Collaps, der zum Theil auf die Erschöpfung in Folge des Brechdurchfalls, zum Theil auf eine directe Lähmung des Centralnervensystems zurückzuführen ist. Ausserdem hat man neben mehr zufälligen Symptomen starke über einzelne oder mehrere Glieder verbreitete Muskelzuckungen beobachtet.

Von den geschilderten Wirkungen lässt sich eine rationelle Indication für die **therapeutische Anwendung** des Colchicins und der Colchicumpräparate nicht ableiten. Stoerck (1763) empfahl sie warm als Diureticum gegen Wassersuchten, weil er an sich selbst nach dem Einnehmen von Colchicumhonig Harndrang beobachtete. Diese Anwendung ist in Vergessenheit gerathen. Dagegen hat sich der Gebrauch bei rheumatischen und gichtischen Leiden erhalten, obgleich man kein grosses Vertrauen mehr darauf setzt. Auch ist die Anwendung nicht un-

gefährlich, und es sind aus alter und neuer Zeit in der Literatur eine ganze Reihe von Vergiftungen verzeichnet, die durch die arzneiliche Anwendung veranlasst wurden.

1. Semen Colchici, Zeitlosensamen; von Colchicum autumnale.

2. Tinctura Colchici. Colchicumsamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,3—**2,0!**, täglich bis **5,0!**

3. Vinum Colchici. Colchicumsamen 1, Xereswein 10. Gaben 0,5—**2,0!**, täglich bis **5,0!**

## 21. Gruppe des Chinins.

Von den zahlreichen Chinaalkaloïden gehören zu dieser Gruppe nur das Chinin, $C_{19}H_{20}N_2$ $(OH \cdot OCH_3)$, das Conchinin und sicherlich auch das Cupreïn, $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$, dessen Monomethyläther das Chinin ist.

Das Chinin vergiftet unter geeigneten Bedingungen alle Organelemente des Thierkörpers, sowohl solche, denen, wie den Muskeln und Nerven, specifische Functionen zugewiesen sind, als auch jene Protoplasmastätten, an welchen sich bloss Vorgänge der Ernährung und des Stoffumsatzes abspielen.

Auf die letzteren wirkt es stärker als die Fiebermittel der beiden folgenden Gruppen und unterscheidet sich von diesen in therapeutischer Beziehung auch noch besonders dadurch, dass es Wechselfieber und andere Malariakrankheiten heilt, was jene nicht zu thun vermögen.

Der **allgemeine Charakter der Chininwirkung** an allen Organen ist mit grosser Wahrscheinlichkeit so zu deuten, dass das Alkaloïd bei seiner vollen Wirkung die Organelemente zum Absterben bringt, wobei die Functionen oder die Functionsfähigkeit und die Ernährungsvorgänge derselben, wie beim Absterben aus anderen Ursachen, zuerst erhöht, dann vermindert und schliesslich ganz vernichtet werden. Zwar ist diese Erhöhung der Lebenserscheinungen bisher noch nicht an allen Organen beobachtet, auf die das Alkaloïd lähmend wirkt, doch erweist jede genauere Untersuchung ihr Vorhandensein.

Die **Wirkungen des Chinins auf die niedersten Organismen** lassen sich nur nach den Veränderungen beurtheilen, welche die Bewegungserscheinungen derselben erfahren.

Bei Infusorien aller Art werden die Bewegungen sofort unterdrückt, wenn die Flüssigkeiten, in denen sich jene befinden, 0,5—1,0 p. Mille Chinin enthalten (Binz, 1867). Unter den gleichen Bedingungen stellen auch die farblosen Blutkörperchen ihre amöboïden Bewegungen ein. An Fröschen wird die Auswanderung

dieser Gebilde aus den Gefässen, z. B. an dem entzündeten Mesenterium, gehemmt, entweder in Folge dieser lähmenden Chininwirkung (Binz, 1867) oder der unter dem Einfluss der letzteren auftretenden Kreislaufsstörungen (Zahn, 1872; Köhler, 1875). Infusorien und andere Entozoën, die sich im Blute dieser Thiere finden, werden dagegen bei der Chininvergiftung weder gelähmt noch getödtet (Zahn).

Ob die Bewegungen dieser niedersten Organismen, bevor sie abgeschwächt und schliesslich aufgehoben werden, eine Verstärkung erfahren, wie es die oben ausgesprochene Regel erfordert, ist schwer zu beobachten und die beobachteten Erscheinungen sind noch schwerer zu deuten.

Auch über die Bedeutung der von O. Hertwig beschriebenen Veränderungen, welche der Theilungsprocess der Zellkerne unter der Einwirkung des Chinins erfährt, lässt sich vorläufig ein sicheres Urtheil nicht gewinnen.

Weit weniger stark als auf die genannten Gebilde wirkt das Chinin auf Bakterien und auf Fäulniss- und Gährungsorganismen im Allgemeinen ein. Ihre Bewegungen werden erst dann unterdrückt und ihre Fortentwickelung gehemmt, Gährungs- und Fäulnissvorgänge dem entsprechend verhindert und aufgehoben, wenn der Chiningehalt der Flüssigkeiten oder Massen 2—8 p. Mille erreicht.

Von den **contractilen Organelementen** sind in neuester Zeit die quergestreiften Skeletmuskeln des Frosches und Kaninchens, sowie der Herzmuskel der erstgenannten Thierart auf ihr Verhalten unter der Einwirkung des Chinins auf das sorgfältigste untersucht worden (Santesson, 1892 und 1893). Diese Untersuchungen haben in vollster Klarheit die Absterbeerscheinungen ergeben.

Die Versuche wurden zunächst an Muskeln von Fröschen ausgeführt, welche mit 5—20 mg salzsauren Chinins vergiftet waren.

Die Arbeitsleistung der Muskeln eines derartig vergifteten Frosches bei Einzelzuckungen mit steigender Belastung bis zu der Gewichtsgrösse, die der Muskel gerade noch zu heben vermag, ist im Vergleich zu dem Arbeitsquantum der Muskeln des normalen Thieres um das 2—6fache vermehrt. Auch das Arbeitsmaximum oder die grösste Arbeit, die der Muskel bei einer einzelnen Zuckung zu leisten vermag, ist vergrössert und tritt bei einer stärkeren Belastung ein, als am un-

vergifteten Muskel. Endlich ist auch die absolute Kraft gesteigert, d. h. der Muskel vermag ein grösseres Gewicht gerade noch zu heben als vorher. — Wenn ein vergifteter Muskel bei starker Belastung in gleichen Zeiten rasch nach einander eine grössere Zahl von Einzelzuckungen auszuführen hat, so leistet er, entsprechend der Vermehrung der Arbeit bei jeder einzelnen Zuckung, auch für eine bestimmte Anzahl derselben eine viel grössere Arbeit, als der nicht vergiftete Muskel, aber nur im Anfang während einer gewissen Zeit, dann nimmt die Arbeit ab und der Muskel ermüdet viel früher als der normale und erholt sich dann weit schwerer oder unvollständiger oder er stirbt wohl ganz ab und verfällt der Todtenstarre. Die gesammte, bis zur Ermüdung geleistete Arbeit ist dabei geringer als die des unvergifteten Muskels. Diese Wirkung des Chinins ist so zu deuten, dass das Contractionsvermögen der Muskeln anfangs erhöht wird, indem bei gleichbleibender Contractionsdauer die Geschwindigkeit der Kraftentfaltung gesteigert ist; dann wird die letztere beschränkt oder ganz aufgehoben.

Die Resultate sind die gleichen, ob die Muskeln curarisirt sind oder nicht, so dass es sich in der That um eine Wirkung auf die contractile Muskelsubstanz selbst handelt.

In derselben Weise wie bei Fröschen verhalten sich die direct am lebenden Thier untersuchten Muskeln von Kaninchen, welche durch Injection von 0,05—0,1 g milchsauren Chinins in das Blut vergiftet waren. Es tritt zwar auch nach der Injection einer Kochsalzlösung in das Blut eine nicht unbedeutende Steigerung der Muskelleistung hervor, allein sie ist nach Chinin um das Mehrfache grösser. Circulationsstörungen spielen bei ihrem Zustandekommen keine Rolle.

An dem isolirten, mit Nährflüssigkeit durchspülten, arbeitenden Froschherzen bleibt das Chinin noch wirksam, wenn jene auch nur 1:50000 von dem Alkaloïd enthält. Wegen der stark hervortretenden Wirkungen auf die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels ist eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit desselben nicht nachweisbar. Seine Dehnbarkeit wird grösser, das Herz erschlafft sehr stark und dilatirt sich in der Diastole weit mehr als das normale, während es sich in der Systole weniger zusammenzieht, so dass das Volum des Herzens grösser, das der einzelnen Pulse dagegen kleiner wird. Da zugleich die Pulsfrequenz eine Abnahme erfährt, so erscheint die Arbeitsleistung

des vergifteten Herzens erheblich vermindert. Auch die absolute Kraft des Herzens wird durch das Chinin herabgesetzt. Dagegen ist das letztere im Stande, aus irgend einem Grunde bestehende Unregelmässigkeiten der Herzcontractionen zu beseitigen; wahrscheinlich geschieht das in solchen Fällen, in denen die Unregelmässigkeiten von partiellen krampfartigen Zuständen oder von einer Verminderung der Dehnbarkeit einzelner Partien des Herzmuskels abhängen, die das Chinin durch seine erschlaffende Wirkung beseitigt. Umgekehrt kann die letztere, wenn sie nicht den ganzen Herzmuskel gleichmässig betrifft, auch Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit hervorrufen.

Die Abnahme der Pulsfrequenz hängt nicht von einer Erregung der hemmenden Vorrichtungen, sondern von der Veränderung des Herzmuskels ab, da Atropin an dieser Wirkung nichts ändert.

Im Wesentlichen wie das Chinin wirken das Conchinin, Cinchonin und Cinchonidin auf das Froschherz. Grössere Gaben dieser Alkaloïde, und zwar Chinin und Cinchonidin in einer Concentration von 1:5000, Conchinin und Cinchonidin erst in etwas grösserer Concentration, bringen in wenigen Minuten das Herz zum Absterben.

Am Menschen und an Säugethieren veranlassen kleinere Gaben des Alkaloïds zunächst Zunahme der Pulsfrequenz und Hand in Hand mit dieser eine Steigerung des Blutdrucks.

Die Ursache dieser Erscheinungen seitens der Kreislaufsorgane ist noch nicht genügend aufgeklärt. Man leitet sie von einem Nachlass des Tonus der herzhemmenden Vagusfasern ab, in Folge verminderter Erregbarkeit ihrer centralen Ursprünge (Schlockow, 1861) oder ihrer peripheren Endapparate (Block, 1870; Jerusalimsky, 1875). Eine Lähmung dieser Apparate kommt indessen erst nach grösseren Gaben zu Stande (Jerusalimsky); sie ist aber auch unter diesen Verhältnissen nicht immer nachzuweisen (Schlockow, Lewizky, 1869) oder wenigstens keine vollständige (Binz, 1875). Es wird die Blutdrucksteigerung auch von einer directen Affection des Herzmuskels abhängig gemacht (Lewizky), durch welche, in Folge einer Zunahme der Dehnbarkeit desselben („Extensibilität" nach Chirone, 1875) eine Vergrösserung des Pulsvolums hervorgebracht wird. Dies ist am Säugethierherzen nicht unmöglich, obgleich am Froschherzen nur das Gegentheil nachgewiesen ist (vergl. S. 130). Auch an fiebernden Kranken kann die Energie der Herzcontractionen nach Chinin zunehmen und der Dikrotismus des Pulses verschwinden (Sée und Rochefontaine, 1883).

Grössere Gaben Chinin, beim Menschen etwa von 1 g ab, verursachen von vorne herein Abnahme der Pulsfrequenz

und Sinken des Blutdrucks, die von einer beginnenden Lähmung des Herzens bedingt werden. Die letztere führt schliesslich im Verein mit der Lähmung der Respirationscentren den Tod herbei.

Ueber das Verhalten der glatten Muskeln ist noch wenig bekannt. Ziemlich übereinstimmend ist von zahlreichen Forschern eine Verkleinerung der Milz unter dem Einfluss des Chinins sowohl an Menschen als auch an Thieren beobachtet worden. Ob es sich dabei um eine directe Erregung der glatten Muskelfasern oder um eine durch andere Ursachen herbeigeführte Abnahme des Blutgehalts handelt, lässt sich zur Zeit mit Sicherheit nicht entscheiden. Auch die in Folge der Durchschneidung der zuführenden Nervenplexus vergrösserte Milz erfährt durch das Chinin eine Verkleinerung (Mosler, 1872; Jerusalimsky). Analoge Contractionen, die am Uterus und in Form verstärkter Peristaltik am Darm eintreten, hat man von einer Erregung der glatten Muskelfasern abhängig zu machen gesucht (Monteverdi, 1872; Chirone).

Die **Wirkungen des Chinins auf das Nervensystem** betreffen nur die cerebro-spinalen Theile des letzteren, während in den peripheren Gebieten besondere Veränderungen sich nicht nachweisen lassen, bis auf die erwähnte etwas zweifelhafte Lähmung der Endigungen der herzhemmenden Fasern des Vagus und eine atropinartige Wirkung auf die Speichelnerven bei directer Injection des Alkaloïds in die Drüse (Heidenhain, 1874).

An Menschen treten zunächst Gehirnerscheinungen in den Vordergrund. In den leichtesten Graden der Wirkung wird die Empfindlichkeit der sensiblen Sphäre im Sinne einer schwachen Morphinwirkung herabgesetzt. Die Anwendung des Chinins zur Unterdrückung von rheumatischen und neuralgischen Schmerzen ist wenigstens in vielen Fällen auf diese Wirkung zurückzuführen.

An Fröschen ruft das Chinin eine ähnliche Narkose hervor wie das Morphin. Auch an höheren Thieren wird die Sensibilität merklich herabgesetzt.

Nach grösseren Gaben Chinin stellen sich an Menschen Erscheinungen ein, die man in ihrer Gesammtheit als Chininrausch bezeichnet. Sie bestehen in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwerhörigkeit und selbst Taubheit, Empfindlichkeit gegen Licht, Verdunkelung des Gesichtsfeldes und Doppelsehen, Verwirrung der Ideen, Schlafsucht und Betäubung. Diese

Erscheinungen, die nicht alle zusammen in jedem Falle aufzutreten brauchen, gehen nach dem Aussetzen des Mittels bald vorüber. Doch hat man auch dauernde Störungen der Sinnesorgane, besonders Taubheit, seltener Amblyopien und sogar Blindheit nach grösseren Chiningaben und nach Erholung von schwereren Vergiftungen beobachtet.

Ob bei diesem Chininrausch neben den unzweifelhaften Lähmungszuständen auch eine directe Erregung einzelner Gehirngebiete im Spiele ist, lässt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Doch erscheint das nicht unwahrscheinlich. Die Störungen der Sinnesfunctionen hat man mit Hyperämien des Gehörorgans und der Retina in Zusammenhang gebracht, indess ohne genügende Begründung.

Das Endstadium der Chininwirkung an Menschen bilden Bewusstlosigkeit mit Delirien gepaart, Koma und zuweilen Convulsionen. Der Tod erfolgt an Menschen durch Collaps, d. h. durch eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems und vielleicht auch der Herzthätigkeit. An Thieren tritt nach subcutaner Injection von „amorphem“ Chinin Respirationslähmung ein, welche vor dem Herzstillstand zu Stande kommt (Heubach, 1875) und welcher eine Steigerung der Athembewegungen vorausgeht (Jerusalimsky, 1875).

Die Wirkungen des Chinins auf das Rückenmark und die motorischen Centren der Medulla werden an Säugethieren durch die bald eintretenden Veränderungen der Respirations- und Herzthätigkeit mehr oder weniger verdeckt. Durch kleinere Gaben von „amorphem“ Chinin wird die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks und der Gefässnervencentren an Kaninchen nicht herabgesetzt (Heubach), während an diesen Thieren nach 0,04—0,12, an Hunden nach 0,16—0,18 g pro kg Körpergewicht zugleich mit dem Eintritt eines sehr niederen Blutdrucks die Erregbarkeit der genannten Centren sowohl für die reflectorische wie auch für die directe Erregung durch Erstickung aufgehoben ist (v. Schroff, 1875).

Convulsionen treten bei Menschen und Säugethieren häufig aber nicht ausnahmslos auf. Ihr Ursprung lässt sich vorläufig nicht mit genügender Sicherheit beurtheilen. An Fröschen ist nach 1—5 mg Chinin die Reflexerregbarkeit regelmässig gesteigert (Heubach), und es kann zu tetanusartigen Anfällen kommen. Es muss noch bemerkt werden, dass an dieser Thierart die gesammten Erscheinungen seitens des Gehirns und Rücken-

marks von der allerdings früh eintretenden Herzlähmung unabhängig sind.

Bei der Beurtheilung der höchsten Grade der Chininwirkung ist besonders zu berücksichtigen, dass der Gesammtorganismus der verschiedenen Thierarten an den Folgen der Lähmung solcher Functionen zu Grunde geht, die vor anderen für seinen Fortbestand von Wichtigkeit sind. An Warmblütern wird dem entsprechend der Tod durch Respirations- und Herzlähmung herbeigeführt. Wenn der Respirationstillstand eintritt, so ist auch die Herzthätigkeit bereits soweit herabgesetzt, dass von einer Unterhaltung des Kreislaufs nicht die Rede sein kann. Frösche würden die Lähmung des Centralnervensystems und der Respiration überstehen, wenn die Herzlähmung nicht vorhanden wäre.

**Der Einfluss des Chinins auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel** ist ein sehr verwickelter, und dies macht es schwierig, die eigentlichen Grundwirkungen und ihre Folgen scharf auseinander zu halten. Obgleich man sich vielfach bemüht hat, das Verhalten der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluss des Chinins festzustellen, so haben doch die darauf gerichteten Untersuchungen theils unklare und schwankende, theils einander widersprechende Resultate geliefert. Das hängt einerseits von den complicirten Wirkungen des Chinins selbst und andererseits von den angewandten Methoden und Versuchsbedingungen ab.

Es kann wohl als feststehend angenommen werden, dass geeignete kleinere Gaben von Chinin an Menschen und Thieren die normale Körpertemperatur nicht von vorne herein vermindern, sondern dass, wenigstens anfangs, eine Steigerung derselben eintritt (Waldorf, 1843; Duméril, Demarquay und Lecomte, 1851; Bonwetsch, 1869; Jansen, 1872). Nach grösseren, nicht vergiftenden Gaben fand man meist eine Temperaturabnahme, die indessen an normalen Menschen und Thieren nur unbedeutend zu sein pflegt. Grösser ist dieser Einfluss bei fiebernden Menschen und an Thieren mit künstlich gesteigerter Temperatur. Indessen wird das Chinin in Bezug auf diese Wirkung von den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe erheblich übertroffen. An Kaninchen, deren Temperatur durch den Stich in das corpus striatum gesteigert war, brachten Gaben von 0,05—0,10 g Chinin bei subcutaner Injection keine oder nur eine sehr geringe, Gaben von 0,15—0,2 nur eine mässige Herabsetzung hervor (Gottlieb, 1890).

In Bezug auf das Verhalten des Stoffwechsels ist die Menge der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harns am ein-

gehendsten untersucht. Dass eine Steigerung der Harnstoff- und Gesammtstickstoffausscheidung selbständig vorkommen oder der Verminderung vorausgehen kann, ergiebt sich unzweifelhaft aus den Versuchen von Unruh (1869) und von Oppenheim (1880) an Menschen. In der Regel aber ist von vorne herein eine Abnahme derselben beobachtet worden, anscheinend weil in den üblichen 24stündigen Versuchsperioden die anfängliche Steigerung des Stickstoffumsatzes durch die bald darauf folgende Verminderung desselben verdeckt wird. Sicher ist, dass das Chinin nicht in dem Masse wie die Stoffe der Antipyrin- und Salicylgruppe eine Zunahme der Stickstoffausscheidung zu veranlassen vermag, die letztere dagegen weit intensiver als jene in der entgegengesetzten Richtung beeinflusst. Kumagawa (1888) verabreichte einem Hunde von 27 kg Körpergewicht an 9 aufeinanderfolgenden Tagen in täglichen Gaben von 0,5—1,5 g zusammen 9 g Chininchlorhydrat und fand darnach eine Verminderung der Stickstoffausscheidung von 8—16%, während unter denselben Verhältnissen Salicylsäure, Salol und Acetanilid eine sehr ansehnliche Vermehrung derselben hervorbrachten. An Hühnern wurde die Harnsäureproduction nach innerlicher Darreichung von Chinin in Folge der gestörten Verdauung und Resorption der Nahrung vermindert, nach subcutaner Injection vermehrt gefunden (Jansen, 1872).

Sehr bedeutend ist die Verminderung der Stickstoffausscheidung nach grösseren Chiningaben. Sie betrug z. B. in einem Falle am Menschen nach 1,6 g Chininchlorhydrat 24% (Kerner, 1870); in einem anderen Falle verminderte sich die Menge des Harnstoffs nach 1,8 g um 39% (Schulte und Zuntz, 1871); am hungernden Hunde nach 0,1 g pro kg Körpergewicht um 36% (Prior, 1884).

Auf die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure scheint das Chinin direct einen nachweisbaren Einfluss nicht auszuüben. Sie war in Versuchen mit dem Pettenkofer'schen Respirationsapparat an Katzen bald ein wenig vermindert, bald um ein Geringes vermehrt (Bauer und v. Boeck, 1874); bei tracheotomirten Kaninchen, welche durch Müller'sche Ventile athmeten, liess sich in Bezug auf Kohlensäureauscheidung und Sauerstoffverbrauch während einer Viertelstunde zwischen vergifteten und unvergifteten Thieren ein Unterschied nicht nachweisen (Strassburg, 1874).

**An dem Zustandekommen der geschilderten Veränderungen der Temperatur und des Stoffwechsels** unter dem Einfluss des Chinins betheiligen sich je nach den Bedingungen, unter denen diese Wirkungen herbeigeführt werden, die verschiedensten Factoren.

Zunächst kommen dabei Störungen der Magen- und Darmfunctionen in Betracht. Das Chinin verursacht regelmässig, obwohl nur in beschränktem Grade, entzündliche Vorgänge an den Stellen seiner Application, namentlich leicht an den Schleimhäuten, aber auch Abscessbildung nach subcutaner Injection. Es entstehen daher bei seinem Gebrauch, sogar schon nach täglichen Gaben von 5—10 mg, wenn dieselben längere Zeit fortgesetzt werden (H. Schulz, 1887), katarrhalische Zustände des Magens und Darms, Empfindlichkeit des Epigastriums gegen Druck, Uebelkeit und Erbrechen. In Folge dessen wird die Verdauung und Resorption der aufgenommenen Nahrung vermindert und ein Ausfall an Stoffwechselproducten herbeigeführt. In dieser Weise ist die Abnahme der Harnsäureausscheidung bei Hühnern nach der innerlichen Darreichung von Chinin zu erklären.

Es ist ferner leicht verständlich, dass in Folge der energischen Einwirkung des Chinins auf die Respiration und das Herz in ähnlicher Weise wie beim Veratrin (vergl. S. 124) durch die Anfangsstufen eines Collaps sowohl die Temperatur als auch der Stoffwechsel vermindert werden können. Wenn in acuten Krankheiten mit continuirlichem Fieber durch eine energische Anwendung des Mittels ein rascher, bedeutender Temperaturabfall erzwungen wird, so fehlen dabei wohl niemals die Anfänge einer collapsartigen Wirkung, wie sie nach Veratrin in reinerer und intensiverer Weise zu Stande kommt.

Die selbstständige Wirkung des Chinins auf die Temperatur und den Stoffwechsel besteht darin, dass es einerseits direct die elementaren Stätten des Stoffwechsels beeinflusst und andererseits durch Vermittelung gewisser Gehirngebiete die Wärmeabgabe nach aussen verändert.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass beide Gebiete nach kleineren Gaben zunächst einen gewissen Grad von Erregung erfahren, deren Folgen sich durch die angeführte Temperatursteigerung und die auf verstärkten Eiweisszerfall zurückzuführende vermehrte Stickstoffausscheidung geltend machen.

Die experimentellen Beweise für die directe Wirkung des Chinins auf die Stoffwechselstätten sind zur Zeit zwar noch sehr

spärlich, fehlen aber doch nicht ganz. Dahin gehören vor allen Dingen die Beobachtungen, dass das Chinin die Säurebildung im Blut vor und nach der Gerinnung desselben hindert (Binz, 1873) und die Hippursäuresynthese in der Niere in bedeutendem Grade hemmt (A. Hoffmann, 1876). Es ist daher wahrscheinlich, dass das Alkaloïd auch im lebenden Organismus die in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen bis zu einem gewissen Umfange beeinträchtigt und dem entsprechend den Stoffwechsel und die Wärmebildung herabsetzt.

Dieses Verhalten steht durchaus in Einklang mit den oben beschriebenen Wirkungen auf die contractilen Substanzen und auf das Protoplasma niederer Organismen. Dass das Chinin auch auf ungeformte Fermente oder Enzyme hemmend wirkt, hat seit den zuerst von Buchheim (1849) ausgeführten Gährungsversuchen mit Zuckerlösung und Hefe genügende Bestätigung gefunden.

Auf die Wärmeabgabe hat das Chinin im Vergleich zu den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe nur einen geringen Einfluss. Die Natur dieser Wirkung wird bei jenen Gruppen näher betrachtet werden.

Wie früher die Chinarinde nach ihrer Einführung aus den westlichen Indianergebieten Südamerikas nach Europa, so verdankt das Chinin den hohen Ruf, in welchem es seit seiner Entdeckung steht, der ihm eigenartigen **Wirksamkeit gegen Wechselfieber und gegen Malariakrankheiten im Allgemeinen.**

Schon einmalige grössere (1,5—2,0 g) oder mehrere rasch hintereinander verabreichte kleinere Gaben sind oft im Stande, den Eintritt der Fieberanfälle zu verhindern und die Krankheit ein für alle Mal zu unterdrücken. Dabei scheint das Chinin, wie die Antipyretica der folgenden beiden Gruppen, zunächst nur die Temperatursteigerung während des Anfalls zu verhindern, indem es die Wärmeabgabe nach aussen begünstigt. Für diese Auffassung spricht die auf den ersten Blick überraschende Thatsache, dass bei Wechselfieberkranken nach dem Einnehmen von Chinin zu der Zeit, in welcher der Fieberanfall eintreten sollte, die Steigerung der Körpertemperatur zwar ausbleibt, die Stickstoffausscheidung durch den Harn aber noch gesteigert (Sidney Ringer, 1859) und die Wärmeabgabe erhöht ist (Naunyn u. Hattwich, 1869).

Die Ansichten über die Natur der Chininwirkung beim Wechselfieber haben in neuester Zeit eine bestimmtere Gestaltung erhalten, seit Laveran (1890) eigenartige niedere Organismen im Blute Malariakranker entdeckt hat, die man, allerdings ohne inductive Grundlagen, als Ursache der Malaria ansieht. Diese Organismen soll das Chinin tödten und damit die Ursache der Krankheit beseitigen, und zwar soll sich der Vorgang der Abtödtung in der Weise gestalten, dass nur die Sporen und die jüngsten, aus den Sporen hervorgegangenen Formen sicher zu Grunde gehen, während die in die Blutkörperchen eingedrungenen und die vollentwickelten, in der Sporenbildung begriffenen Parasiten, welche den Fieberanfall bei ihrem Zerfall hervorrufen, von dem Chinin weit weniger beeinflusst werden. Eine während der Sporenbildung verabreichte Chiningabe unterdrückt daher nur das Fieber und nicht den von dem Zerfall der Parasiten bei der Sporenbildung abhängigen Anfall, verhindert aber die Entwickelung neuer Generationen des Parasiten und führt dadurch die Heilung herbei. Diese Anschauung steht in der That mit der oben angegebenen Fortdauer des Stickstoffzerfalls und der Wärmeabgabe im Einklang.

Als einfach beruhigendes Mittel beim Fieber ist das Chinin wegen seines Einflusses auf die Verdauungsorgane und das Centralnervensystem nicht so brauchbar, wie die eigentlichen Antipyretica. Seine Wirkung auf die Stätten des Stoffwechsels bedingt dagegen seinen Vorzug bei solchen fieberhaften Krankheiten, deren Wesen in einer Vergiftung der Gewebe durch septische und andere Stoffe gesucht werden muss.

Von besonderen Erscheinungen, die beim Chiningebrauch vorkommen, sind namentlich Schweiss und Hautexantheme zu nennen, die häufig auch nach der Anwendung der Stoffe der Antipyringruppe auftreten und, wie die Anwendung gegen Neuralgien, dort weitere Berücksichtigung finden werden.

1. **Chininum hydrochloricum,** salzsaures Chinin. In 3 Weingeist und 34 Wasser lösliche Krystalle, welche bei 100° getrocknet 9% Wasser verlieren. Gaben 0,05—0,1, mehrmals täglich. Bei hohem Fieber und bei Intermittens vor dem Anfall 0,5—2,0.

2. Chininum sulfuricum, schwefelsaures Chinin. In 800 Wasser lösliche, meist noch Cinchonidin enthaltende Krystalle. Gaben wie beim salzsauren Chinin. Ueberflüssig.

3. Chininum tannicum, gerbsaures Chinin. Schmeckt schwach bitter und wird deshalb in Gaben von 0,1—0,5 g bei Kindern angewendet. Enthält 30—32% Chinin.

4. Chininum ferro-citricum. Ueberflüssiges und irrationelles Präparat.

5. Cortex Chinae, Chinarinde; Zweig- und Stammrinden cultivirter Cinchonaarten, besonders solche der Cinchona succirubra. Sie müssen mindestens 3,5% Alkaloïde enthalten.

Die folgenden Chinapräparate haben im Wesentlichen die Bedeutung aromatischer und bitterer Mittel.

6. Extractum Chinae aquosum; aus der Chinarinde mit Wasser dargestellt. Dünnes Extract, welches nur ein Drittel der in der Rinde vorkommenden Alkaloïde enthält und daher irrationell ist.

7. Extractum Chinae spirituosum; aus der Chinarinde mit verdünntem Weingeist dargestelltes, trockenes Extract; überflüssig. Gaben 0,5—1,0.

8. Tinctura Chinae. Chinarinde 1, verd. Weingeist 5. Gaben 1,0—3,0, täglich bis 20,0.

9. Tinctura Chinae composita. Chinarinde 6, Pomeranzenschalen 2, Enzianwurzel 2, Zimmt 1, verd. Weingeist 50. Gaben 1—2 Theelöffel, täglich bis 30,0.

## 22. Gruppe des Antipyrins.

Während man früher vergeblich bemüht war, das Chinin durch andere bitter schmeckende Pflanzenstoffe zu ersetzen, hat man in neuester Zeit an seiner Stelle zahlreiche Chinolin- und Benzolderivate in verschiedenen Krankheiten mit Erfolg in Anwendung gebracht. Zwar ist es bisher noch nicht gelungen, für das Chinin einen Ersatz bei der Behandlung von Wechselfiebern zu finden, dafür hat sich aber eine ganze Reihe unter den genannten Verbindungen wider Erwarten gut als fieberberuhigende Mittel im Allgemeinen bewährt. Die Anzahl dieser Antipyretica ist schon gegenwärtig eine sehr grosse und erfährt durch die chemische Industrie andauernd eine weitere Vermehrung.

Zu dieser Gruppe können alle Chinolin-, Anilin- und Hydrazinderivate gerechnet werden, welche hauptsächlich durch eine Art narkotischer Wirkung auf die wärmeregulirenden Gehirncentren in erster Linie fieberhafte oder fieberartige Temperaturen herabzusetzen vermögen und im Vergleich zu dieser Wirkung auf andere Gebiete des Centralnervensystems und auf die Circulationsorgane nur einen geringen Einfluss ausüben. Sie wirken ausserdem weniger stark auf die Stätten des Stoffwechsels als das Chinin und weit weniger antiseptisch als die Stoffe der Carbol- und Salicylsäuregruppe. Fäulniss- und Gährungsvorgänge werden erst dann vollständig aufgehoben oder verhindert, wenn von den Stoffen dieser Gruppe mindestens 20—40 g in einem Liter der fäulnissfähigen oder faulenden Massen enthalten sind.

Unter den ausserhalb der Chiningruppe stehenden Fiebermitteln, deren Reihe durch die Salicylsäure eröffnet wurde, spielten anfangs verschiedene Chinolinderivate eine grosse Rolle; zuerst die Muttersubstanz derselben, das Chinolin, dann das Kaïrin, die bald durch das Antipyrin und das Acetanilid übertroffen und verdrängt wurden. Von Chinolinderivaten kommt gegenwärtig nur das basische **Thallin** in Betracht, welches der Methyläther eines Oxyhydrochinolins ist. Andere dieser Derivate werden unter dem Namen Analgen und Thermifugin in den Handel gebracht.

Das **Antipyrin** ist ein eigenartiger Abkömmling des Phenylhydrazins und zeichnet sich durch seine neutrale Beschaffenheit und ungemeine Leichtlöslichkeit in Wasser aus. Auch verschiedene Verbindungen des Antipyrins, z. B. mit Resorcin (Resopyrin), mit Salicylsäure (Salipyrin), mit Chloral (Hypnal) hat man für therapeutische Zwecke zu verwerthen gesucht, sowie auch einzelne den Aniliden entsprechende Verbindungen des Phenylhydrazins mit Säuren, namentlich mit Essigsäure (Pyrodin) und mit Lävulinsäure (Antithermin).

Wird das nach Art des Carbols wirkende sehr giftige Anilin in die, Anilide genannten, Säureverbindungen übergeführt, so sind diese weit weniger giftig, und es treten die antipyretischen und narkotischen Wirkungen in den Vordergrund. Eine grössere Bedeutung hat unter dem Namen Antifebrin das **Acetanilid** erlangt, das in Wasser nur sehr wenig löslich ist. Das am Stickstoffatom methylirte Acetanilid hat man Exalgin genannt. — Den Aniliden reihen sich die Phenetidide an, die aus dem Aethyläther des p-Amidophenol, $H_2NC_6H_4—OC_2H_5$, dem Phenetidin, und verschiedenen Säuren in derselben Weise entstehen, wie die Anilide aus dem Anilin. Dem Acetanilid entspricht das **Phenacetin**, welches in Wasser sehr schwer löslich ist. Es wird neben dem Antipyrin und Acetanilid praktisch vielfach verwendet. Mit grossem Erfolg ist neuerdings das Milchsäure-Phenetidin oder **Lactophenetidid** in Anwendung gekommen, das in Wasser leichter löslich ist, als das Phenacetin. Eine sehr brauchbare Verbindung ist das in Wasser allerdings fast unlösliche Malakin, in welchem ein Salicylaldehydrest mit dem Pheentidin verbunden ist. Endlich sind noch das Glykokoll-Phenetidin oder Phenokoll, die Verbindung des letzteren mit Salicylsäure, welches unter dem Namen Salokoll in den

Handel gebracht wird, und das Salicylsäure-Phenetidin oder Saliphen zu nennen.

Die Zahl der zu dieser Gruppe gehörenden Verbindungen ist begreiflicher Weise eine fast unbeschränkte. Der Grundcharakter der Wirkung ist bei allen der gleiche, so dass die einzelnen Stoffe in rein wissenschaftlicher Beziehung kein besonderes Interesse bieten. Sie unterscheiden sich in praktischer Hinsicht hauptsächlich dadurch von einander, dass die einen neben der beruhigenden, antipyretischen und narkotischen Wirkung leichter Lähmung gewisser Gehirngebiete und dadurch Collaps herbeiführen, als andere, und dies ist für die therapeutische Anwendung der letzteren ausschlaggebend.

Was die **Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf normale Thiere und gesunde Menschen** betrifft, so concentrirt sich dieselbe im Wesentlichen auf das Centralnervensystem. Doch ist es vorläufig noch nicht möglich, in zusammenfassender Weise ein scharfes und klares Bild von diesen Wirkungen und namentlich von ihrem Ineinandergreifen zu entwerfen, weil nur wenige Stoffe überhaupt genauer untersucht sind, und weil selbst diese Untersuchungen nicht nach einheitlichen Gesichtspunkten in methodischer Weise durchgeführt sind.

Am stärksten wirken die Muttersubstanzen dieser Verbindungen, das Anilin, Chinolin und Phenylhydrazin auf das Nervensystem, unter ihnen das Chinolin schwächer als die anderen beiden, so dass es, wie erwähnt, ursprünglich als Antipyreticum angewendet wurde. Doch lähmt es immerhin noch stark die motorischen Gebiete und erzeugt leicht Collaps. Seine Salze verursachen in Gaben von 0,10—0,15 g pro kg Körpergewicht an Kaninchen Schläfrigkeit, Regungslosigkeit und Unempfindlichkeit; 0,2—0,4 auf einmal oder in mehreren Gaben subcutan injicirt bewirken den Tod rasch durch allgemeine Lähmung. Doch führen auch schon kleinere Mengen eine tödtliche, aber langsam verlaufende Vergiftung herbei. In solchen Fällen finden sich in verschiedenen inneren Organen Hämorrhagien (Oschatz, 1882). An Hunden und Katzen gehen der Lähmung krampfhafte Zuckungen voraus. Ganz ähnlich, aber bei gleichen Mengen noch schwächer, wirken Kaïrin und Thallin. Sie erzeugen in tödtlichen Gaben eine allgemeine Lähmung des Nervensystems, die bis zum Tode von leichteren krampfhaften Zuckungen oder ausgesprochenen Convulsionen begleitet ist.

Beim Antipyrin sind die lähmenden Wirkungen auf die motorischen Gebiete des Mittelgehirns noch mehr in den Hintergrund gerückt, so dass es in grösseren Gaben als temperaturherabsetzendes und beruhigendes Mittel gereicht werden kann, ohne dass Collaps entsteht. Eine regelrechte Narkose dagegen ohne gleichzeitige Collapserscheinungen lässt sich auch durch das Antipyrin nicht erzielen. Krampfhafte Zuckungen oder Convulsionen begleiten regelrecht die Lähmung. An Fröschen sind die Krämpfe nach Gaben von 50—80 mg sehr ausgesprochen (Coppola, 1884).

Das Acetanilid oder Antifebrin bewirkt an Hunden in Gaben von 0,5 g für 1 kg Körpergewicht bei der Einverleibung durch den Magen Mattigkeit, Taumeln und Schlaf (Cahn und Hepp, 1887). Bei der Injection dieser Mengen in das Blut tritt der Tod unter Convulsionen durch Collaps ein (Lépine). Dem Acetanilid schliessen sich das Phenacetin, Phenokoll, Malakin und andere Anilide und Phenetidide an. In Bezug auf die narkotische Wirkung, die nach Phenacetin am deutlichsten ist, stehen sie mit dem Antipyrin annähernd auf gleicher Stufe. Dagegen tritt diese Wirkung nach der Einverleibung von Lactophenetidid ganz besonders scharf hervor. Es gelingt, durch dieses Mittel an Kaninchen eine Narkose hervorzurufen, die sehr viel Aehnlichkeit mit der nach Chloralhydrat hat. Das Thier ist bewegungslos und ohne Bewusstsein, die Reflexe bei schmerzhaften Eingriffen haben aufgehört, während Respiration und Circulation ungestört von statten gehen, dann nehmen diese Erscheinungen allmälig wieder ab und nach einiger Zeit hat sich das Thier völlig erholt. —

Eine selbstständige Wirkung auf das Herz haben die genannten Stoffe überhaupt nicht. Selbst bei schweren Vergiftungen hält sich der Blutdruck annähernd auf normaler Höhe. Veränderungen desselben und der Pulsfrequenz bei Thierversuchen hängen von dem Einfluss dieser Substanzen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark ab, dessen Centren, wie es die Convulsionen darthun, vor der Lähmung eine Erregung erfahren.

An gesunden Menschen hat man nach der Anwendung dieser Substanzen in einmaligen Gaben von 2—4 g oder täglichen bis zu 10 g nur in einzelnen Fällen leichtere Störungen des Wohlbefindens beobachtet, bestehend in Schläfrigkeit, zuweilen Kopfweh und Cyanose des Gesichts und der Extremitäten, Magen-

beschwerden, Pulsverlangsamung und etwas Schweiss. Die Körpertemperatur bleibt nach kleineren Gaben unverändert oder steigt ein wenig; nach grösseren wird sie meist nur um wenige Zehntelgrade, seltener um mehr als einen Grad herabgesetzt.

Auch an Thieren haben kleinere Mengen nur einen geringen Einfluss auf die Körperwärme; grössere Gaben, welche bereits die ersten Anfänge der Lähmung des Centralnervensystems und Collapszustände hervorbringen, vermindern namentlich an Kaninchen die Temperatur um mehrere Grade.

Ganz besonders leicht wird die gesteigerte **Temperatur fiebernder Kranker** durch die Stoffe dieser Gruppe herabgesetzt. In Fällen von Typhus und bei anderen acuten fieberhaften Krankheiten geht die Temperatur zuweilen schon nach einer einmaligen Darreichung entsprechender Mengen dieser Mittel auf die Norm, zuweilen sogar unter dieselbe herab. Wird das Antipyreticum jetzt nicht von neuem gegeben, so beginnt die Temperatur alsbald anzusteigen und erreicht allmälig wieder die frühere Höhe. Durch wiederholte Gaben von passender Grösse lässt sich die Fiebertemperatur meist dauernd beseitigen.

Die specielleren Verhältnisse dieser „Entfieberung", insbesondere die Abhängigkeit ihrer Stärke und Dauer von der Menge und der Art der Anwendung dieser Substanzen gestalten sich ziemlich verschieden nach dem Charakter des Fiebers und der Individualität des Kranken.

Es giebt wohl keine fieberhafte Krankheit, in welcher, einzelne Fälle abgerechnet, jeglicher Erfolg in dieser Richtung ausbleibt. Dagegen ist die Stärke der ohne besondere Gefahr überhaupt zu erzielenden Temperaturverminderung in den einzelnen Fällen eine sehr ungleiche. Dabei scheint es weniger auf die Natur der Krankheit als auf den Charakter des Fiebers anzukommen. Die hohen, continuirlichen, in der Steigerung begriffenen oder auf voller Höhe befindlichen Fieber weichen in allen Krankheiten dieser antipyretischen Behandlungsweise weit schwerer als jene, welche in Folge der Beschaffenheit der Krankheit von vorne herein oder im Stadium des Abfalls einen intermittirenden oder remittirenden Charakter haben. Daher sind die Fieber bei Phthise und in den späteren Tagen des Typhus dieser Behandlungsweise besonders leicht zugänglich. In letzterer Krankheit hat man dies Verhalten auch bei der Anwendung von Chinin beobachtet (Liebermeister). Aus der Nichtbeachtung dieser

Verhältnisse erklärt es sich wohl auch, dass die Pneumonie von den Einen zu den Krankheiten gerechnet wird, in denen die Fiebertemperatur leicht herabgedrückt wird, während Andere die entgegengesetzte Erfahrung gemacht haben. In einzelnen wiederholt beobachteten Fällen verschiedener Krankheiten, anscheinend am häufigsten bei septischen und pyämischen Fiebern, wie sie in Folge von Eiterungen entstehen, konnte die Temperatur durch diese Mittel überhaupt nicht herabgesetzt werden.

Was die Dosirung und ihr Einfluss auf Stärke und Verlauf der antipyretischen Wirkung betrifft, so liegen darüber unzählige Angaben vor, die sich aber ihrem Inhalt nach schwer in kurzer, zusammenfassender Form wiedergeben lassen. Ganz im Allgemeinen gestalten sich diese Verhältnisse allerdings ziemlich einfach. Wenn man von den kleinsten wirksamen Gaben ausgeht, die für das Thallin etwa 0,1 g, für das Acetanilid 0,2—0,3, für das Antipyrin, Phenacetin und Lactophenetidid 0,5—0,7 zu betragen scheinen, so nimmt mit der Steigerung derselben auch der Temperaturabfall zu, bis das normale Niveau erreicht ist. In manchen Fällen hat man insbesondere bei Phthise auch subnormale Temperaturen von 34—35$^0$ beobachtet. Bei weiterer Steigerung beginnen die toxischen Gaben, über die beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

In den acuten fieberhaften Krankheiten bringen 0,5—1,0 Thallin oder 1,0—2,0 Acetanilid, 3,0—4,0 Phenacetin oder Lactophenetidid oder 5,0—6,0 Antipyrin auf 2—3 Gaben vertheilt, innerhalb 3—4 Stunden einen oft mehrere Stunden anhaltenden Temperaturabfall von 2—3$^0$ hervor, so dass die Norm meist erreicht wird. Die Dosirung ist auch so formulirt worden, dass im Typhus 1,0—1,5 g Antipyrin der Wirkung eines Bades von 20$^0$ und 25 Min. Dauer entsprechen (Clément, 1886). Steigt die Temperatur wieder, so müssen die Einzelgaben von 0,25—0,5 Thallin, 0,4—0,5 Acetanilid, 1,0—1,5 Phenacetin oder Lactophenetidid oder 1,0—2,0 Antipyrin erneuert werden. Vom letzteren betragen die zur Erzeugung und Unterhaltung eines fieberfreien Zustandes erforderlichen Tagesgaben 4—10 g. Nur beim Fieber der Phthisiker sind meist schon 1—2 g täglich ausreichend. Bei Kindern werden 0,1—0,2 Antipyrin und 0,05—0,1 Thallin pro dosi gegeben und je nach dem Lebensalter häufiger oder seltener wiederholt.

Zugleich mit dem Temperaturabfall tritt nach der Anwendung dieser Antipyretica eine Verlangsamung der Pulsfrequenz

ein, die als eine Folge der Abkühlung und nicht einer directen Wirkung dieser Substanzen anzusehen ist.

Zuweilen erfolgt die Entfieberung ohne weitere Aenderungen im Zustande des Kranken. Häufig ist indess der Abfall und das Wiederansteigen der Temperatur von mehr oder weniger ausgesprochenen Erscheinungen begleitet, die man in der klinischen Ausdrucksweise als „Nebenwirkungen" zu bezeichnen pflegt. Es sind Schweiss, Frösteln oder Schüttelfröste, Cyanose, Hautexantheme, Erbrechen und andere Magenstörungen.

Schweissausbruch ist auch an Gesunden beobachtet worden. Bei Fiebernden tritt er während des Temperaturabfalls ein und steht mit diesem in demselben genetischen Zusammenhang wie die sogenannten kritischen Schweisse. Er kann gelegentlich nach allen Stoffen dieser Gruppe sehr profus werden. Durch Atropin wird er unterdrückt (v. Noorden, 1884; Pusinelli, 1885), ebenso durch Agaricin (v. Noorden), ohne dass dadurch der antipyretische Effect vermindert wird (v. Noorden).

Frösteln und Schüttelfröste sind häufige aber keineswegs regelmässige Erscheinungen, die sich nach dem Abfall beim Wiederansteigen der Temperatur einstellen und daher dem Froststadium beim Beginne fieberhafter Krankheiten entsprechen. Je rascher die Temperatur nach dem Abfall wieder ansteigt, desto ausgesprochener pflegt der Schüttelfrost zu sein.

Hautexantheme sind eine besonders häufige Erscheinung nach Antipyrin, kommen aber auch nach den übrigen hierher gehörenden Stoffen vor, und zwar sowohl am Rumpf wie an den Extremitäten. Sie sind bald erythematös oder masernähnlich, bald miliaria- oder urticariaartig. Sie stellen sich meist erst nach dem Verbrauch grösserer Mengen, z. B. nach 20—60 g Antipyrin, seltener schon nach wenigen Gaben dieser Mittel ein und verschwinden nach dem Aussetzen derselben bald wieder. Doch können sie dann bei jeder Einzelgabe von neuem auftreten (Cahn, 1884). Hinsichtlich ihrer Genese lässt sich nur vermuthen, dass sie von einer Erweiterung der Hautgefässe abhängig sind, ähnlich wie die Exantheme nach Morphin (vergl. S. 72) und Atropin (vergl. S. 94).

Eine eigenthümliche Erscheinung ist die Cyanose, die gelegentlich nach der Anwendung jedes dieser Antipyretica eintritt und ihren Sitz hauptsächlich im Gesicht und an den Händen hat. Die Ursache derselben scheint eine Methämoglobinbildung im Blute zu sein, die sich vorläufig nicht erklären lässt.

Gastrische Störungen spielen bei dieser Gruppe von Antipyretica eine weit geringere Rolle als beim Chinin. Die häufigste Erscheinung ist Erbrechen, das nach dem Gebrauch aller dieser Mittel vorkommen kann.

Gehirnsymptome, wie sie fast regelmässig nach grösseren Chiningaben und nicht selten auch nach Salicylsäure auftreten, fehlen hier fast vollständig. Nur ganz vereinzelt hat man nach Antipyrin und nach anderen Stoffen leichtes Ohrensausen, Kopfweh, Hitze und Turgescenz zum Kopf beobachtet.

Zu den schlimmsten bei der „Entfieberung“ vorkommenden Ereignissen gehört der im Ganzen selten eintretende, leichtere oder schwerere Collaps, der nicht nur nach grossen, sondern gelegentlich auch nach kleineren Gaben, z. B. nach 4—5 g Antipyrin, sich einstellt und deshalb in diesen Fällen nicht von den Wirkungen dieser Substanzen auf das Nervensystem oder das Herz abhängig gemacht werden darf. Es handelt sich vielmehr um eine Folge des raschen Temperaturabfalls und des Schwindens der übrigen Fiebererscheinungen, wie dies auch beim Aufhören der letzteren aus anderen Ursachen vorkommt. Meist war der Collaps wahrscheinlich schon vor der Anwendung des Fiebermittels vorhanden, wurde aber durch die febrilen Erregungszustände verdeckt und trat erst nach ihrer Beseitigung deutlich hervor. Selbst subnormale Temperaturabfälle brauchen nicht mit Collaps verbunden zu sein, wenn dieser nicht schon vorher bestand.

Es fragt sich nun, **in welcher Weise die Stoffe dieser Gruppe die Temperaturherabsetzung zu Wege bringen.** Wir haben gesehen, dass der Collaps nicht als Ursache der Temperaturherabsetzung anzusehen ist. Daher kann es sich nicht um Collapstemperaturen handeln, wie sie nach Anwendung von Veratrin (vergl. S. 124) und zuweilen auch nach Chinin (vergl. S. 136) vorkommen. Wir sind daher zur Erklärung dieser Wirkung auf eine von Collapszuständen unabhängige Verminderung der Wärmeproduction oder auf eine Vermehrung der Wärmeabgabe angewiesen.

Zur sicheren Beantwortung der Frage, ob und in welchem Masse diese Mittel durch eine directe Einwirkung auf die Stätten des Stoffwechsels die Wärmeproduction vermindern, fehlt es zur Zeit noch an ausreichenden Stoffwechseluntersuchungen. Einiges ist über das Verhalten der Stickstoff-

ausscheidung bekannt. Aber auch das ist nicht genügend, um sich auch nur für einen dieser Stoffe eine klare Vorstellung von seinem Einfluss auf den Stickstoffumsatz zu bilden, und zwar, wie es erforderlich ist, in continuirlicher Folge von den ersten Anfängen dieser Wirkung nach den kleinsten überhaupt wirksamen Gaben, bis zu den höchsten, aber collapsfreien Graden derselben. Mit ziemlicher Gewissheit darf angenommen werden, dass alle diese Antipyretica im normalen Zustande des Organismus, in derselben Weise wie in geringem Grade das Chinin, in höherem die Salicylsäure, in kleineren Gaben die Stickstoffausscheidung vermehren, in grösseren dagegen vermindern.

In den Versuchen von Kumagawa (1888) am Hunde blieben tägliche Gaben von 2—3 g Acetanilid ohne merklichen Einfluss auf die Stickstoffausscheidung, nach 4—5 g täglich dagegen wurde dieselbe im Mittel um 30—35%, im Maximum um 78—79% vermehrt. Darauf folgte im Verlauf von 25 Tagen eine Ausgleichung der vorausgegangenen Mehrausscheidung durch eine nachfolgende Minderausscheidung. Vergiftungserscheinungen waren nach den genannten Gaben nicht aufgetreten. Das Thallin verursachte in täglichen Gaben von 0,5—5,0 g, wobei in 4 Tagen zusammen 9 g gegeben wurden, an einem Hunde von 36 kg Körpergewicht eine Steigerung der Stickstoffausscheidung um 6—26%. Dagegen brachten 51 g Antipyrin während 16 Tagen, also täglich durchschnittlich 3 g, weder eine Vermehrung noch eine Verminderung des ausgeschiedenen Stickstoffs hervor. — Am gesunden Menschen und bei Typhuskranken wurde nach Antipyrin die Stickstoffausscheidung ansehnlich vermindert, bei ersterem um 10% (Umbach und Nencki, 1886), bei letzteren nach 4—5 g um 15—30% (Engel, 1886; Riess, 1886). Es ist anzunehmen, dass auch bei Menschen nach kleineren Gaben oder zu Anfang der Wirkung der Stickstoff in vermehrter Menge ausgeschieden wird, denn die Salicylsäure bewirkt diese Vermehrung in gleicher Weise an Menschen und Hunden.

Wenn demnach diese Fiebermittel in kleineren Gaben den Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile verstärken und erst nachträglich eine ausgleichende Verminderung desselben herbeiführen, so lässt sich, entgegen den früheren Anschauungen, kaum annehmen, dass ein verringerter Eiweisszerfall und eine davon abhängige Verminderung der Wärmeproduction die Ursache der Temperaturherabsetzung sei. Es muss daher zur Erklärung der letzteren das Hauptgewicht auf die Vermehrung der Wärmeabgabe nach aussen gelegt werden. Diese Wirkung lässt sich durch sehr anschauliche Versuche an Thieren mit Sicherheit nachweisen.

Werden an Kaninchen durch einen einfachen Stich bestimmte Regionen des Gehirns, besonders das corpus striatum, verletzt, so folgt darauf eine Temperatursteigerung, die bis zu 42$^0$ hinaufgehen kann, ohne dass an den Thieren andere Veränderungen oder krankhafte Erscheinungen irgend welcher Art wahrzunehmen sind. Die Fresslust ist erhalten, die Respiration bleibt unverändert und auch die Menge der Kohlensäure des arteriellen Bluts wird nicht vermindert (G. Wittkowsky, 1891), während sie bei der durch Vergiftung mit septischen Stoffen herbeigeführten Temperatursteigerung eine sehr bedeutende Abnahme erfährt (Geppert, 1881; Minkowski, 1885). Injicirt man den Thieren während des Maximums dieser durch den „Wärmestich" bedingten Temperatursteigerung 0,5 g Antipyrin subcutan, so tritt bald ein Sinken der Temperatur ein, und diese wird binnen 1—2 Stunden prompt bis auf die normale Höhe herabgesetzt, beginnt aber nach durchschnittlich 2 Stunden wieder zu steigen und erreicht gewöhnlich nach 6—8 Stunden den Grad der Steigerung, den sie vor der Anwendung des Antipyrins gehabt hat (Gottlieb, 1890). Wie das Antipyrin wirken in entsprechenden Gaben alle übrigen Stoffe dieser Gruppe.

Da auch das Morphin, wie bereits erwähnt (vergl. S. 72), in Gaben von 0,01—0,02 g, die noch nicht einmal narkotisirend wirken, ganz sicher die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur herabsetzt, und da eine directe Wirkung dieses Mittels auf die Stätten des Stoffwechsels ausgeschlossen ist, so folgt daraus mit Gewissheit, dass das Morphin und die Stoffe der Antipyringruppe die Nervengebiete lähmen oder beruhigen, durch deren Erregung nach dem Gehirnstich die Temperatursteigerung verursacht wird. Dabei handelt es sich, wenigstens im Wesentlichen, um eine Vermehrung der Wärmeabgabe, denn die mit den genannten Gaben Morphin oder Antipyrin vergifteten Thiere behalten, wie unvergiftete, im Wärmekasten bei 31—32$^0$ C. ihre normale Temperatur bei. Erst nach grossen Gaben werden auch die Gehirngebiete gelähmt, deren Thätigkeit die Wärmeproduction einschränkt. Solche Thiere erfahren bei Aussentemperaturen von 31—32$^0$ rasch eine Erwärmung.

Für die Erklärung des Zustandekommens dieser Vermehrung der Wärmeabgabe bietet das Verhalten des Gefässsystems an gesunden und kranken Menschen werthvolle Anhaltspunkte. Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Be-

obachter tritt nach dem Gebrauch arzneilicher Gaben von Kaïrin, Antipyrin, Thallin und wohl auch aller anderen Mittel dieser Kategorie eine Erweiterung der Hautgefässe ein, die sich auch plethysmographisch nachweisen lässt. An dieser Erweiterung betheiligen sich die übrigen Gefässbezirke des Körpers nicht. Die Spannung in den Arterien nimmt im Gegentheil eher zu, wie sphygmographische und andere Bestimmungen ergaben (Cahn, Halla, Maragliano, v. Noorden, Pribram u. A., 1884). Diese Verschiedenheit in dem Verhalten der Gefässe der Haut und der übrigen Körpertheile ist von besonderer Wichtigkeit. Wenn im Organismus alle Gefässe sich gleichzeitig erweitern, so sinkt der Blutdruck, die Haut wird blutleer, blass und kalt, weil ihr wenig Blut zugeführt wird. Unter diesen Umständen wird weniger Wärme nach aussen abgegeben. Zur Temperatursteigerung in Folge von Wärmeretention kommt es dabei allerdings nicht, weil die Verlangsamung der Circulation bei niederem Blutdruck den Stoffumsatz und die Wärmebildung beeinträchtigt. Wenn nun im Fieber, aber auch bei normaler Körpertemperatur die Hautgefässe sich erweitern, während die Spannung in allen grösseren Arterien vermehrt oder wenigstens nicht vermindert ist, so werden unter diesen Umständen reichliche Mengen von Blut durch die erweiterten Gefässe der Haut getrieben und die Bedingungen zur Abkühlung des fieberwarmen Blutes überaus begünstigt. In Fällen, in denen in Folge besonderer Umstände die Arterienspannung bei der antipyretischen Behandlung eine niedere bleibt, könnte man sie vielleicht zweckmässig durch die Stoffe der Digitalingruppe erhöhen, um mehr Blut in die Haut gelangen zu lassen. Die Combination von Chinin und Digitalis ist bereits empfohlen worden.

Man hat an Kaninchen, an denen durch Verletzung gewisser Gehirntheile Temperatursteigerung hervorgebracht war, auch calorimetrische Versuche über die Wärmeabgabe nach der Anwendung dieser Antipyretica ausgeführt (Martin, 1887; Gottlieb, 1891).

Was den **Nutzen der Anwendung der Antipyretica in fieberhaften Krankheiten** und die Bedeutung der Temperaturherabsetzung betrifft, so muss zunächst hervorgehoben werden, dass nach übereinstimmenden Urtheilen aller Beobachter durch diesen Eingriff weder der Charakter der Krankheit, z. B. des Typhus, geändert, namentlich schwere Fälle nicht in leichtere umgewandelt werden, noch auch ihr Verlauf abgekürzt wird. Auch die Ein-

schränkung des Consums von Körperbestandtheilen, die wohl immer mit der Temperaturherabsetzung verbunden ist, hat nicht die grosse Wichtigkeit, die man ihr früher zugeschrieben, da das Fieber nur in selteneren Fällen von dieser Seite her die Gefahr bedingt. Die ganze Bedeutung dieser Mittel liegt vielmehr in der Beseitigung der hauptsächlichsten Fiebersymptome und der dadurch erzielten Beruhigung des Kranken, die sowohl eine subjective als auch eine objective ist. Die Pulsfrequenz wird vermindert, die Respiration ruhiger, das Sensorium freier, das Gefühl der Fieberhitze, sowie lästige und quälende Empfindungen, selbst solche schmerzhafter Natur, werden gemässigt oder ganz unterdrückt. Bei dieser Beruhigung spielt sicherlich auch die Beseitigung der Folgen der Ueberhitzung einzelner Organe durch die Entfieberung eine nicht zu unterschätzende Rolle. Man könnte diese Antipyretica auch schlechtweg als Fiebernarkotica bezeichnen.

Bei der Auswahl unter den gegenwärtig gebräuchlichen Stoffen muss dasjenige Mittel als das zweckentsprechendste bezeichnet werden, welches nicht nur die Fiebertemperatur herabsetzt, sondern daneben auch eine stärkere selbstständige beruhigende Wirkung in dem oben angegebenen Sinne hat. Antipyrin und Acetanilid stehen sich in dieser Beziehung ziemlich gleich. Das Thallin bleibt hinter ihnen zurück, während sie von dem Phenacetin übertroffen werden. Am stärksten beruhigend wirkt das Lactophenetidid, durch welches man, wie erwähnt, an Kaninchen sogar eine wahre Narkose hervorrufen kann, bei der aber auch noch andere Gehirngebiete betheiligt sind als bei der Narkose nach den nicht antipyretisch wirkenden Stoffen der Alkohol- und Chloroformgruppe. Das Malakin und andere hierher gehörende Salicyl-Verbindungen schliessen sich in Bezug auf ihre Anwendung gegen acuten Gelenkrheumatismus der Salicylsäure an.

Auch bei Wechselfiebern sind diese Antipyretica nicht ganz unwirksam. Sie verhindern wenigstens in einzelnen Fällen theilweise oder vollständig den Eintritt der Fieberanfälle. Diese kehren aber bald wieder, falls nicht inzwischen aus anderen Ursachen Heilung erfolgt. Die Stoffe dieser Gruppe haben, wie der klinische Ausdruck lautet, keine „antitypische“ Wirkung, auch vermögen sie acute Milzanschwellungen nicht zu verkleinern.

Wegen der morphinartigen narkotischen Wirkungen werden die Stoffe dieser Gruppe auch **als schmerzstillende Mittel** gebraucht. Sie erweisen sich besonders wirksam bei Neuralgien, gegen rheumatische Schmerzen, bei Migräne und Kopfschmerz im Allgemeinen.

Ueber die Schicksale dieser Substanzen im Organismus sind unsere Kenntnisse noch sehr lückenhaft. Der Harn nimmt nach dem Gebrauch derselben wie nach Carbol eine mehr oder weniger dunkle Färbung an und wird nach Antipyrin und Thallin beim Zusatz von Eisenchlorid purpurroth. Dabei finden sich in demselben neben den unveränderten Substanzen gepaarte Schwefel- und Glykuronsäuren (Kaïrin) und andere nicht näher untersuchte Umwandlungsproducte.

1. **Antipyrinum**, Antipyrin, Phenyldimethyl-Pyrazolon. Farbloses, neutral reagirendes, in Wasser in allen Verhältnissen lösliches, krystallinisches Pulver. Selbst sehr verdünnte Lösungen geben mit Eisenchlorid eine tiefrothe, mit salpetriger Säure eine blaugrüne Färbung. Gaben vergl. S. 144.

2. **Acetanilidum**, Antifebrin. Farblose, in 194 kalten Wassers lösliche Krystallblättchen. Gaben 0,2—**0,5**!, täglich **4,0**!

3. **Phenacetinum**, Phenacetin. Farblose, in Wasser fast unlösliche Krystallblättchen. Gaben 0,5—**1,0**!, täglich **5,0**!

4. Thallinum sulfuricum, schwefelsaures Thallin. Gelblich weisses, in 7 Wasser lösliches Pulver. Färbt sich durch Eisenchlorid smaragdgrün. Gaben: 0,2—**0,5**!, täglich **1,5**!

## C. Nerven- und Protoplasmagifte der aromatischen Reihe.

Die Verbindungen der aromatischen Reihe zeigen hinsichtlich gewisser Wirkungen und ihres Verhaltens im Organismus eine Uebereinstimmung, die es gerechtfertigt erscheinen lässt, ihnen unter diesem Titel eine zusammenfassende Behandlung angedeihen zu lassen, obgleich zahlreiche giftige Verbindungen, namentlich die Pflanzenstoffe der folgenden Reihe, in denen ebenfalls eine aromatische Grundlage angenommen werden muss, nicht hierher zu zählen sind.

Abgesehen von dem Verhalten der aromatischen Substanzen im Organismus, in welchem sie Oxydationen, Synthesen, Spaltungen und in beschränkterem Masse Reductionen erfahren, Vorgänge, die keine directe therapeutische Bedeutung haben, kommen in erster Linie ihre allgemeinen Wirkungen auf die Protoplasmagrundlage aller lebenden Wesen und sodann die specifischen

Wirkungen auf das Nervensystem in Betracht. Der Combination dieser Wirkungen unter einander in den verschiedensten Abstufungen bis zum Verschwinden der erstgenannten Kategorie verdanken sie die grosse Rolle, die sie als antiseptische, antipathogene und antipyretische Mittel spielen. Eine Anzahl derselben gehört der vorigen Gruppe an, andere nähern sich dem Chinin. Charakteristisch für den grossen Rest ist die ausgesprochene antiseptische Wirkung. Bei einer Anzahl dieser Verbindungen, z. B. den Campherarten, treten eigenartige Wirkungen auf das Nervensystem, bei anderen, z. B. den Gerbsäuren und Terpentinölen, die localen Veränderungen der Applicationsstellen derartig in den Vordergrund, dass sie zu besonderen Gruppen zusammengestellt werden müssen.

### 28. Gruppe des Carbols und der Salicylsäure.

Es ist zwar nicht schwer, die verschiedenen Kategorien von aromatischen Verbindungen anzugeben, die in dem oben angedeuteten Sinne dieser Gruppe angehören; es sind vor allen die Phenole, Phenoläther und Säuren, ferner die Kohlenwasserstoffe und mancherlei stickstoffhaltige Substanzen, sowie endlich die Glykoside mit rein aromatischem Paarling wie das Salicin; allein im Einzelnen lassen sich die Ausnahmen noch nicht genügend übersehen und noch schwerer die Grenzen zwischen den verschiedenen Gruppen dieser Reihe, z. B. zwischen der Terpentinöl- und Camphergruppe, ziehen.

Es fehlen den hierher gehörenden Verbindungen auch **die localen Wirkungen** nicht. Das Carbol (Carbolsäure) ist sogar ein starkes Aetzmittel, dessen concentrirtere Lösungen an der äusseren Haut brennenden Schmerz, Schrumpfung und Ablösung der Epidermis bewirken, wobei die betroffene Stelle sich erst röthet und dann eine braune Färbung annimmt. Die unverdünnte Substanz erzeugt einen trockenen Aetzschorf, der sich später ohne Eiterung abstösst. Bei innerlicher Anwendung entstehen leicht Appetitlosigkeit, Magenschmerz, Uebelkeit und Erbrechen, bei Vergiftungen sogar Gastroenteritis. Aehnlich ist das locale Verhalten des Kreosots. Beide Substanzen haben durch ihre ätzende Wirkung die Eigenschaft, Eiweissstoffe, namentlich an lebenden Geweben, zum Gerinnen zu bringen. Dies bewirken auch andere Phenole und einzelne Dioxybenzole. Andere Stoffe

verursachen bloss wegen ihrer Flüchtigkeit eine locale Reizung. Letztere kann bei der praktischen Anwendung der betreffenden Mittel in verschiedener Weise störend und schädlich werden. Entzündliche Zustände der Wundflächen, sogar locale Gangrän der Finger und Zehen, Uebelkeit, Erbrechen, Durchfälle bei innerlichem Gebrauch, Nephritis bei der Ausscheidung durch die Nieren sind die besonders hervorzuhebenden Folgezustände.

Das **Verhalten der aromatischen Verbindungen im Organismus** und ihre Ausscheidung aus demselben haben nur in einzelnen Fällen ein gewisses praktisches Interesse. Der Benzolkern aller bisher mit ausreichenden Methoden darauf untersuchten Substanzen dieser Reihe wird im Organismus niemals zerstört, falls die Verbindung, wie das Pyrogallol, nicht schon in alkalischer Lösung an der Luft zersetzt wird.

Das Carbol wird von allen Applicationsstellen, auch von der äusseren Haut und von Wundflächen aus, sehr leicht resorbirt. Im Organismus paart es sich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure, wobei es zum Theil in die Dioxybenzole, Brenzkatechin und Hydrochinon, umgewandelt wird. Auch diese erscheinen im gepaarten Zustande im Harn. Nach der Entleerung des letzteren werden die Dioxybenzole durch fermentative Spaltung aus den gepaarten Verbindungen in Freiheit gesetzt, erleiden dann an der Luft eine Oxydation und bedingen dabei die bekannte dunkle Farbe des Carbolharns, welche natürlich auch dann auftritt, wenn von vorne herein Brenzkatechin oder Hydrochinon gegeben werden. Auch andere Substanzen verursachen solche Färbungen des Harns. Nach Naphtalin wird er braun, nach Acetanilid rothbraun.

**Die Wirkungen der Substanzen dieser Gruppe auf das Nervensystem** betreffen in erster Linie das verlängerte Mark, dessen verschiedene Centren anfänglich in der Regel erregt und hernach gelähmt werden, in zweiter Linie das Gehirn und Rückenmark. Die Wirksamkeit der einzelnen Stoffe ist aber eine sehr verschiedene. Von den praktisch wichtigeren unter ihnen entfalten Carbol und Kreosot die intensivsten Wirkungen auf das Nervensystem und besitzen zugleich die ausgesprochensten antiseptischen und antipathogenen Eigenschaften. Die Benzoësäure z. B. ist dagegen nach beiden Richtungen wenig wirksam.

Das Carbol verursacht an Thieren durch Erregung der entsprechenden Nervencentren Muskelzuckungen und Krämpfe, die

zum Theil auch von einer tetanisirenden Wirkung auf das Rückenmark abhängen, ferner frequente und dyspnoïsche Athmung und Steigerung des Blutdrucks. Letzteres hat man bei langsamer Resorption des Giftes von der Haut beobachtet (Hoppe-Seyler, 1872). Einspritzung einer Carbollösung in das Blut führt dagegen von vorne herein eine Lähmung der Ursprünge der Gefässnerven und starkes Sinken des Blutdrucks anscheinend ohne Veränderung der Herzthätigkeit herbei (Gies, 1880). Die Pulsfrequenz wird von den Krämpfen beeinflusst. Ausserdem machen sich vor der allgemeinen zum Tode führenden Lähmung Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen bemerkbar.

An Menschen treten bei der Carbolvergiftung vor allem Gehirnsymptome auf; anfangs Kopfschmerz, Schwindel, Mattigkeit, Eingenommenheit des Kopfes, dann Betäubung, Delirien. Daneben hat man vermehrte Schweiss- und Speichelsecretion beobachtet, letztere in hervorragendem Masse auch bei Thieren. Ob Atropin diese Hypersecretionen beseitigt, ist nicht bekannt. Von einer vermehrten Schleimsecretion in den Bronchien hängt vermuthlich der Husten ab, der sich zuweilen beim Carbolgebrauch einstellt.

Der Tod erfolgt an Menschen und Thieren unter den Erscheinungen des Collaps durch gleichzeitige Lähmung der Functionsgebiete des Mittelgehirns, der Respirations- und Gefässnervencentren und kann durch künstliche Respiration nicht abgewendet werden.

Aehnliche Wirkungen auf das Nervensystem wie das Carbol bringen die drei Dioxybenzole, Brenzkatechin, Hydrochinon und Resorcin, hervor. Ersteres wirkt am stärksten (Brieger, 1879); doch sind alle weniger giftig als das Carbol. Das Gleiche gilt in Bezug auf den Grundcharakter der Wirkung von der Salicylsäure, dem Salicin, Naphtalin, Naphtol und vielen anderen aromatischen Verbindungen. Das Salicin z. B. verursacht Convulsionen, Sinken des Blutdrucks und schliesslich Respirationsstillstand (Marmé, 1878). Das Pyrogallol, das sehr giftig ist, verändert auch das Blut, welches bei der Vergiftung eine chocolade- oder kaffeebraune Färbung annimmt (Jüdell, 1868). Letztere wird durch die Zersetzungsproducte des Pyrogallols und anscheinend auch durch Methämoglobin bedingt.

Die **Anwendung der aromatischen Verbindungen als Desinfectionsmittel** ist eine Errungenschaft der neuesten Zeit.

Im Jahre 1832 stellte Reichenbach aus dem Holztheer eine Flüssigkeit dar, die er Kreosot nannte und die sich später als ein Gemenge von Phenolen und Phenoläthern erwies.

Da das Kreosot sich auch im Rauche fand, und dieser Fleisch und andere animalische Producte zu conserviren vermag, so gelangte Reichenbach zu dem Schluss, dass dieser Körper der fäulnisswidrige Bestandtheil des Rauches sei und fand diese Annahme durch besondere Versuche bestätigt. Die gleichen fäulnisswidrigen Eigenschaften zeigte die bald darauf von Runge aus dem Steinkohlentheer dargestellte Carbolsäure.

Obgleich schon in früheren Zeiten der Theer und andere Producte der trockenen Destillation als Antiseptica dienten, und später auch das Kreosot bei fauligen Geschwüren empfohlen wurde, „um die Fäulniss der abgeschiedenen Materien zu verhindern", so fanden doch diese Thatsachen wenig Beachtung, und es ist der neuesten Zeit vorbehalten geblieben, der Carbolsäure und anderen aromatischen Substanzen eine wichtige Rolle bei der chirurgischen Wundbehandlung zuzuweisen.

Die desinficirende Wirkung der aromatischen Substanzen beruht darauf, dass sie, in derselben Weise wie es beim Chinin bereits auseinandergesetzt ist (vgl. S. 128 und 129), Gährungs- und Fäulnissorganismen, Parasiten und pathogene Gebilde vergiften und vernichten oder ihre Weiterentwickelung verhindern. Da es sich dabei um keine eigentlich chemisch zerstörende oder ätzende, sondern um eine moleculare Wirkung (vergl. S. 16) handelt, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es specifische Gifte für bestimmte Arten solcher Mikroorganismen giebt.

Wegen dieser Molecularwirkung bieten die Desinfectionsmittel dieser Kategorie gegenüber dem Chlor und den meisten Metallsalzen den in vielen Fällen wichtigen Vortheil, dass sie in den faulenden und gährenden Gemengen nicht an eiweissartige Substanzen gebunden und in Folge dessen nicht unwirksam gemacht werden, sondern ungehindert ihren giftigen Einfluss auf Bakterien und andere niedere Organismen entfalten können. Selbst das Carbol, welches Eiweiss zum Gerinnen bringt, bildet mit diesem keine Verbindung (Bill, 1872).

Am wirksamsten von allen aromatischen Verbindungen sind die Phenole und ihre Aether. Unter diesen hat die grösste praktische Bedeutung die Carbolsäure oder das Carbol. In flüssigen und festen Gemengen organischer Stoffe werden Gährungs- und Fäulnissvorgänge unterdrückt oder ihr Eintreten verhindert, wenn solche Gemenge 0,5—1,0 % Carbol enthalten. Dem letzteren schliessen sich hinsichtlich der Stärke der desinficiren-

den Wirkung das Kresol, Thymol, Guajacol, Kreosol und das hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden letzteren bestehende Kreosot, sowie die Kohlensäure-Ester des letzteren, das sogenannte Kreosotcarbonat und das Guajacolcarbonat an. Schwächer als diese Substanzen und das Carbol wirken die Dioxybenzole Brenzkatechin, Hydrochinon, Resorcin und endlich das Pyrogallol und $\beta$-Naphtol; sie sind aber immerhin noch ganz kräftige Desinfectionsmittel. Das Pyrogallol unterdrückt Gährungen und Fäulnissvorgänge in Mengen von 1—3 % der zu desinficirenden Massen (Bovet, 1879). Vom Thymol, welches sich erst in 1100 Theilen Wasser löst, muss denselben wenigstens soviel zugesetzt werden, dass sie von dem Mittel beständig gesättigt sind.

Unter den aromatischen Säuren ist die Salicylsäure eine der wirksamsten und steht weit über der Benzoësäure und der Zimmtsäure.

Die Kohlenwasserstoffe wirken wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser nur dann stärker antiseptisch, wenn sie bei gewöhnlicher Temperatur in genügendem Masse flüchtig sind, um mit ihren Dämpfen die zu desinficirenden Objecte zu imprägniren. Es muss aber stets ein grosser Ueberschuss des Mittels, z. B. des Naphtalins, angewendet werden, damit die Dämpfe sich während längerer Zeit in voller Concentration entwickeln.

Auch die Farbstoffe der aromatischen Reihe, darunter die Anilinfarben wirken desinficirend. In neuester Zeit haben das Methylviolett und das Auramin unter dem Namen blaues und gelbes Pyoktanin praktische Anwendung gefunden (Stilling).

Die **Auswahl der einzelnen Desinfectionsmittel** hängt im Wesentlichen von den Objecten ab, die desinficirt werden sollen.

Handelt es sich um Auswurfsmassen, z. B. menschliche Dejectionen, Latrineninhalt, so ist die Auswahl nur durch die Kosten beschränkt. Man wird daher nicht die reine Carbolsäure, geschweige denn andere chemisch reine Stoffe anwenden, sondern sich mit den rohen Theerbestandtheilen begnügen, die hier keinerlei Nachtheile haben. Das Vermischen solcher Massen mit roher Carbolsäure oder in Ermangelung derselben mit Theer und das Austheeren der Behälter erfüllt in vielen Fällen den Zweck vollständig.

Sollen dagegen Wohnräume, Behälter zum Aufbewahren von Nahrungsmitteln, Hausgeräthe, Kleider und andere Ge-

brauchsgegenstände desinficirt werden, so ist bei der Auswahl darauf Rücksicht zu nehmen, dass solche Gegenstände durch die angewandten Mittel nicht beschädigt oder mit fest haftenden übelriechenden Substanzen, z. B. Carbol, verunreinigt werden. Die Anwendung dieser Mittel ist daher für solche Zwecke im Ganzen eine beschränkte, zumal die Imprägnirung aller Theile in den seltensten Fällen ausführbar ist.

Von der Verwendung als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken sind die meisten dieser Desinfectionsmittel, abgesehen von ihrem meist unangenehmen Geruch und Geschmack, wegen ihrer giftigen Wirkungen auf den Organismus ausgeschlossen. Von den oben genannten Substanzen wird gegenwärtig für derartige Zwecke nur die Salicylsäure, hauptsächlich wohl zur besseren Conservirung des Bieres, gebraucht.

Die giftigen Wirkungen sind auch bei der localen Desinfection am lebenden Organismus, insbesondere an Operations- und anderen Wunden, bei der Auswahl der anzuwendenden Mittel zu berücksichtigen.

Je stärker eine Substanz auf das lebende Protoplasma im Allgemeinen giftig wirkt und je weniger sie dabei nach ihrer Resorption das Nervensystem afficirt, desto leichter lässt sich durch dieselbe an den Applicationsstellen die Desinfection ohne Schädigung des Gesammtorganismus herbeiführen. Zwar sind auch Substanzen von dieser Beschaffenheit in Folge ihrer Wirkungen auf das Protoplasma nicht ungiftig, wenn sie in grösseren Mengen in das Blut gelangen, indessen kann ihre Anwendung derartig regulirt werden, dass an den Applicationsstellen eine genügend starke Desinfection erfolgt, ohne dass schädliche Mengen resorbirt werden. Denn an jenen befindet sich das Mittel in grösserer Concentration und wirkt deshalb antiseptisch, während nach der allmälig erfolgenden Resorption durch Vertheilung im Organismus eine solche Verdünnung herbeigeführt wird, dass eine merkliche Wirkung nicht eintritt. Eine geschickte Handhabung gestattet daher auch die Anwendung solcher Substanzen, die wie das Carbol sehr stark auf das Nervensystem wirken und leicht resorbirt werden.

In manchen Fällen können die in Wasser unlöslichen, festen, aber bei gewöhnlicher Temperatur noch flüchtigen Kohlenwasserstoffe den Vorzug verdienen, weil ihre Resorption langsam erfolgt und die Ausscheidung mit dieser Schritt hält, und weil sie deshalb, selbst wenn sie nicht ganz ungiftig sind, in grossem Ueberschuss auf die Wunden gebracht werden dürfen. Darauf beruht die Bedeutung des Thymols und des von Fischer

empfohlenen Naphtalins. Obenan steht aber immer noch das Carbol.

In den letzten Jahren ist eine grössere Anzahl von aromatischen Verbindungen in reinem oder rohem Zustande oder in Form von Gemengen als Desinfectionsmittel bei der Wundbehandlung in den Handel gebracht und empfohlen worden, darunter die bereits oben (S. 156) genannten und einige andere Phenoläther (Eugenol), dann einzelne Sulfosäuren und deren Salze (Aseptol oder Sozolsäure, Asaprol), die Phenylborsäure, das schon oben genannte Pyoktanin und Gemenge von Rohkresolen in verschiedener Form (Lysol, Saprol, Creolin). Es war in Rücksicht auf die starke aseptische Wirkung des Jodoforms geboten, Jodsubstitutionsproducte aromatischer Verbindungen einer methodischen Prüfung zu unterziehen. Gegenwärtig finden sich verschiedene solcher Substanzen im Handel. Es genügt, hier das Jodthymol (Aristol), das Trijodkresol (Losophan) und verschiedene jodirte Sulfonsäuren (Sozojodol, Pikrol, Loretin, Antiseptol) zu nennen.

Der Vorzug, den die Desinfectionsmittel aus der aromatischen Reihe gegenüber den Metallsalzen, z. B. dem Zinkchlorid, in vielen Fällen bei der antiseptischen Wundbehandlung verdienen, besteht darin, dass sie keine Gewebszerstörung, wenigstens nicht in grösserem Umfange, hervorbringen.

Als Mittel zur Bekämpfung der Lungentuberculose durch Desinfection hat man ausser Carbol und Kreosot noch Guajacol, Guajacolcarbonat, Alantol, Eucalyptol und anderes innerlich und in Dampfform inhalirt empfohlen und angewendet. Die Zimmtsäure, welche eine vermehrte Bildung von Leukocythen und eine erhöhte Ausfuhr derselben in das Blut verursacht (Richter und Spiro, 1894), ist in Form von Injectionen in das Blut gegen Tuberculose empfohlen worden (Landerer, 1892).

Die Stoffe dieser Gruppe vernichten allerdings nicht nur die Fäulnissorganismen und deren Keime, sondern verursachen auch in der Umgebung der Applicationsstelle ein Absterben von Gewebselementen, die dann abgestossen werden, so dass der Effect der gleiche ist wie bei der eigentlichen Aetzung. Indess geschieht dies in den meisten Fällen nur in beschränktem Masse. Selbst das im concentrirten Zustande heftig ätzende Carbol führt in den verdünnten Lösungen, wie sie gewöhnlich zur Anwendung kommen, zu keiner erheblichen Zerstörung der Gewebe. Dabei werden die niederen Organismen wohl nicht immer einfach vernichtet, sondern nur in ihrer Entwickelung gehemmt. Das genügt indess, um sie während der Dauer der antiseptischen Behandlung unschädlich zu machen, bis an den Wunden und Geschwüren die Heilung eingetreten ist.

Bei der Desinfection am lebenden Organismus kommt auch der Verdauungskanal in Betracht. Die Mundhöhle und der

Magen bieten der Application geeigneter, nicht intensiv giftiger Desinfectionsmittel dieser Klasse, z. B. der Salicyl- und Benzoësäure, keine besonderen Schwierigkeiten. Bei Magenkatarrhen, die von Gährungsvorgängen abhängen, ist das Carbol in Gaben von 0,1 g ein sehr wirksames Mittel. Da im Darm schon unter gewöhnlichen Verhältnissen Fäulnissvorgänge stattfinden, so wird bei krankhaften Zuständen um so öfter Veranlassung geboten sein, hier eine Desinfection vorzunehmen. In die tieferen Theile des Darmkanals gelangen aber nur die schwerer resorbirbaren Substanzen. Daher müssen die an dieser Localität als Antiseptica in Anwendung gezogenen aromatischen Verbindungen hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Resorbirbarkeit im Magen die gleichen Eigenschaften haben, wie die als Abführmittel und als Anthelmintica dienenden Stoffe.

Unter den bekannteren Mitteln sind in dieser Richtung das schwer lösliche Thymol und das Menthol von Wichtigkeit; ersteres ist auch zur Tödtung eines gefährlichen Darmparasiten, des Anchylostoma duodenale, benutzt worden.

Eine besondere Berücksichtigung verdienen die den gewöhnlichen neutralen Fetten analogen Glycerinäther der aromatischen Säuren und vielleicht auch die der Phenole. Sie passiren wie die Fette den Magen unverändert und werden dann im Darm allmälig verdaut, wobei der aromatische Paarling in Freiheit gesetzt wird und zur Wirkung gelangt. Nach dem Eingeben von Benzoësäure-Glycerinäther findet sich bei Hunden freie Benzoësäure sogar in den Fäces, so dass ihr Einfluss sich auf den ganzen Darmkanal erstreckt (1883). Diese Spaltung erfolgt, wie von vorne herein anzunehmen war, durch das Pankreasenzym (Blank und Nencki, 1886).

Der Einfluss der aromatischen Verbindungen dieser Gruppe auf die **Körpertemperatur und den Stoffwechsel** im gesunden Zustande und in fieberhaften Krankheiten ist dem Charakter nach der gleiche, wie bei den Stoffen der Antipyringruppe, falls die Wirkungen auf das Centralnervensystem, welche Collaps bedingen, nicht in den Vordergrund treten, wie z. B. beim Carbol. Eine hervorragende praktische Bedeutung haben gegenwärtig nur die Salicylsäure und die Salicylverbindungen im Allgemeinen. Das Hydrochinon und Resorcin kommen nicht mehr in Betracht. Doch wird letzteres als locales Desinfectionsmittel gebraucht. Hinsichtlich des Zustandekommens, der Dauer, des Verlaufes und der Bedeutung der Temperaturherabsetzung in fieberhaften Krankheiten gilt von ihnen im Wesentlichen das,

was darüber bei der Antipyringruppe gesagt ist. Auch die Begleiterscheinungen, namentlich die Pulsverlangsamung und all' die mehr oder weniger regelmässigen und häufigen sowie die zufälligen und selteneren „Nebenwirkungen“, insbesondere Schweiss bei beginnender Entfieberung, Schüttelfröste beim Wiederansteigen der Temperatur, ferner gastrische Störungen, Hautexantheme, Cyanose, Gehirnsymptome und Collaps, sind die gleichen wie dort.

Die Salicylsäure ruft, wie das Chinin, leicht Gehirnsymptome hervor, bestehend in Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit und selbst Delirien. Sie erzeugt auch nicht selten Magenstörungen und Collaps, letzteren besonders dann, wenn sie in Form des rasch resorbirbaren Natriumsalzes gegeben wird. Sehr bemerkenswerth ist die anfängliche starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch den Harn, die an Thieren und bei gesunden Menschen nach dem Gebrauch dieser Säure (Jaffé und Wolfsohn, 1876), sowie auch der Benzoësäure eintritt. Sie betrug z. B. am Hunde im Stickstoffgleichgewicht 10—13 % (Kumagawa, 1888) und auch bei mangelnder Nahrungsaufnahme während des Natriumsalicylatgebrauchs 18—20 % (C. Virchow, 1881), beim Menschen nach 9 und 15 g 11 % (Salomé, 1885) der vorher bestehenden Ausscheidung. Die Verminderung der Stickstoffausscheidung tritt consecutiv ein und ist inconstant. Auch das Salol bewirkt beim Hunde einen vermehrten Eiweisszerfall (Kumagawa, 1888).

Die Salicylsäure und ihr Natriumsalz werden gegenwärtig fast nur noch gegen acuten Gelenkrheumatismus angewandt. Sie unterdrücken in dieser Krankheit nicht nur das Fieber, sondern kürzen auch den Verlauf derselben ab und lindern die heftigen Schmerzen.

Statt der Salicylsäure wendet man auch vielfach ihren von Nencki und Sahli (1886) zuerst empfohlenen Phenylester unter dem Namen Salol in täglichen Gaben von 6—8 g an. Er schmeckt besser und macht weniger leicht Magenstörungen als das salicylsaure Natrium, kann aber, da er sich im Organismus in Salicylsäure und Carbol spaltet, zu Vergiftungen durch letzteres Veranlassung geben. Empfehlenswerther dürften auch für diesen Zweck die Salicylsäure-Aether des Glycerins sein (vergl. S. 159). Auch die bei der Antipyringruppe genannten Salicylverbindungen, Malakin, Salokoll, Saliphen, können statt der Salicylsäure angewendet werden.

1. **Acidum carbolicum**, Carbolsäure, Carbol, Phenol. Krystallinische, farblose oder schwach röthlich gefärbte, in 20 Wasser lösliche Masse. Gaben 0,05—**0,1!**, täglich bis **0,5!**, in Pillen oder stark verdünnten Lösungen.

2. Acidum carbolicum liquefactum, verflüssigte Carbolsäure eine Mischung von 10 Carbolsäure und 1 Wasser. In 18 Wasser löslich.

3. **Aqua carbolisata**, Carbolwasser; enthält 3,3% Carbolsäure.

4. Kreosotum, Kreosot. Aus Buchenholztheer gewonnene, gelbliche, sich an der Luft bräunende Flüssigkeit, welche vorwiegend aus Guajacol und Kreosolen besteht. Gaben **0,2!**, täglich **1,0!**

5. Pilulae Kreosoti. Jede Pille enthält 0,05 Kreosot.

6. Cresolum crudum, rohes Kresol. Gelbbraune, in Wasser nicht völlig lösliche Flüssigkeit.

7. Liquor Cresoli saponatus, Kresolseifenlösung. Rohes Kresol 1, Kaliseife 1.

8. Aqua cresolica. Kresolseifenlösung 1, Wasser 9.

9. **Thymolum**, Thymol, $C_6H_3(C_3H_7CH_3OH)$, findet sich im Thymianöl. Farblose, in 1100 Wasser lösliche Krystalle. Gaben 0,1—1,0, in alkoholischen Lösungen und Emulsionen.

10. Mentholum, Menthol, Pfefferminzcampher. Farblose, in Wasser fast unlösliche Krystalle vom Geruch und Geschmack der Pfefferminze.

11. Naphtolum, β-Naphtol. Farblose, in 1000 kaltem Wasser, leicht in Kali- und Natronlauge lösliche Krystallblättchen. Aeusserlich in Form von Salben oder alkoholischen Lösungen.

12. Resorcinum, Resorcin, Metadioxybenzol. Farblose oder gelbliche Krystalle, in Wasser sehr leicht löslich. Gaben 0,2—0,5.

13. Pyrogallolum, Pyrogallol, Pyrogallussäure. In 2—3 Wasser lösliche Blättchen; zersetzt sich an der Luft bei Gegenwart von Alkalien rasch unter Schwarzfärbung. Aeusserlich in Lösungen oder Salbenform.

14. Acidum benzoïcum, Benzoësäure. In 372 Wasser lösliche Krystallblättchen. Gaben 0,2—0,5, täglich 2,0—10,0.

15. Adeps benzoatus, Benzoëschmalz. Benzoësäure 1, Schweineschmalz 29.

*16. **Natrium benzoïcum**, Natriumbenzoat. In 1,5 Wasser lösliches, amorphes, weisses Pulver. Gaben wie bei der Benzoësäure.

17. **Acidum salicylicum**, Salicylsäure. In 538 Wasser lösliches, weisses, krystallinisches Pulver. Gaben 0,5—1,0, täglich bis 15,0, in Emulsionen und Pulvern.

18. **Pulvis salicylicus cum Talco**, Salicylstreupulver. Salicylsäure 3, Weizenstärke 10, Talk 87.

19. Sebum salicylatum, Salicyltalg. Salicylsäure 1, Hammeltalg 49.

20. **Natrium salicylicum**, Natriumsalicylat; in 0,9 Wasser löslich. Gaben wie bei der Salicylsäure, aber in wässriger Lösung.

21. Lithium salicylicum, Lithiumsalicylat. In 20 Wasser löslich.

22. **Salolum**, Salol, Salicylsäure-Phenolester. Weisses, krystallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gaben 1,0—2,0, täglich 6,0—8,0.

Die folgenden Präparate sind rohe **Gemenge aromatischer Stoffe** und werden in manchen Fällen mit Vortheil als Antiseptica gebraucht.

Von den flüssigen Harzen und Balsamen dienen der Perubalsam und der flüssige Storax auch zur Tödtung von Krätzmilben.

23. Pix liquida, Holztheer; vorzüglich von Pinus silvestris und P. sibirica. —

24. Aqua picis, Theerwasser; mit gepulvertem Bimsstein gemischter Theer wird mit Wasser geschüttelt. Die Flüssigkeit kann wie schwaches Carbolwasser verwendet werden.

25. Benzoë, Benzoëharz; von Styrax Benzoïn. Harz- und Benzoësäure enthaltend.

26. Tinctura Benzoës. Benzoë 1, Weingeist 5.

27. **Balsamum peruvianum,** Perubalsam; von Toluifera Pereira (Myroxylon Pereira). Bestandtheile: Cinnameïn (Zimmtsäure-Benzyläther) und Styracin (Zimmtsäure-Zimmtäther).

28. **Styrax liquidus,** Storax. Durch Auskochen und Auspressen der inneren Rinde von Liquidambar orientalis gewonnene dickflüssige, graue Harzmasse.

29. Balsamum Tolutanum, Tolubalsam. Harz der Toluifera Balsamum.

## 24. Gruppe des Camphers.

**Der gewöhnliche Campher** und verschiedene andere Campherarten sind Erregungsmittel des centralen Nervensystems, namentlich der verschiedenen Functionscentren des verlängerten Marks.

An Säugethieren und am Menschen beherrschen heftige, periodisch in kurzen Intervallen auftretende epileptiforme Krämpfe derartig das Vergiftungsbild, dass die von der Erregung der betreffenden Medullargebiete abhängigen Störungen der Respiration und der Pulsfrequenz unmittelbar gar nicht zur Wahrnehmung kommen. An curarisirten Thieren lässt sich eine ebenfalls periodische, von der Erregung der Gefässnervencentren abhängige Steigerung des arteriellen Blutdrucks nachweisen.

Den Convulsionen gehen an Säugethieren und Menschen Erregungszustände der psychischen Sphäre voraus. Charakteristisch ist bei Thieren ein verstärkter Bewegungstrieb. Hunde traben unablässig an den Wänden des Zimmers umher. Schwindel, Kopfschmerz, Verwirrung der Ideen, Delirien, erst Steigerung dann Abnahme der Pulsfrequenz, Röthe des Gesichts, Bewusstlosigkeit und Convulsionen sind die gewöhnlichen Erscheinungen nach kleineren Gaben an Menschen.

An Fröschen bleiben die Krämpfe vollständig aus. Nur an Sommerfröschen lassen sich einige Andeutungen einer krampfhaften Erregung nachweisen. Es tritt vielmehr von vorne herein allgemeine Lähmung ein, und die Endigungen der motorischen Nerven sind unerregbar geworden. Auch

wenn man sie durch die bekannte Versuchsanordnung vor dieser curarinartigen Wirkung schützt, stellen sich dennoch Krampferscheinungen in den intacten Gliedern nicht ein. Es scheint, dass der Campher an diesen Thieren das Rückenmark lähmt, und dass auch dadurch die Fortleitung der von dem verlängerten Mark ausgehenden Erregung zu den Muskeln verhindert wird (Wiedemann, 1876).

In ausgesprochener Weise wirkt der Campher erregend auf das Herz. An tief mit Chloralhydrat narkotisirten Kaninchen wird der sehr niedrige Blutdruck zuweilen auf das Doppelte erhöht, z. B. von 38 auf 80 (Maki, 1884) und von 26—30 auf 60—65 mm Hg (Alexander-Lewin, 1890). Da die Gefässnervencentren in der Narkose gelähmt sind, so ist eine Erregung derselben und eine davon abhängige Gefässverengerung als Ursache der Blutdrucksteigerung ausgeschlossen. Die Erregung des Herzmuskels lässt sich am Froschherzen direct nachweisen. Wird das letztere durch Muscarin oder durch Gifte, welche die Muskelerregbarkeit abschwächen oder die motorischen Ganglien lähmen, zum Stillstand gebracht, so ruft Campher bei jeder Art der Application wieder lebhafte Pulsationen hervor. Am normalen Froschherzen führt diese Campherwirkung zur Verlangsamung der Pulsfrequenz durch Verlängerung der Systolen und zur Verminderung des Pulsvolums durch Einschränkung der diastolischen Ausdehnung. Der Campher wirkt demnach einer Erschlaffung des Herzmuskels entgegen.

Die Erregung der Respirationscentren durch den Campher hat in Thierversuchen eine Steigerung des geathmeten Luftvolums zur Folge (A.-Lewin, 1890).

Die therapeutische Bedeutung des Camphers ist auf Grund dieser Wirkungen darin zu suchen, dass durch gleichzeitige Erregung der Respirations- und Gefässnervencentren sowie des Herzmuskels in collapsartigen Zuständen, wie sie im Verlaufe erschöpfender acuter Krankheiten auftreten, eine Kräftigung der Respiration und der Herzthätigkeit herbeigeführt und zugleich einer in solchen Fällen wohl selten fehlenden Lähmung der Gefässnervencentren entgegengewirkt wird. Von der Steigerung des Blutdrucks und der Beschleunigung der Circulation hängen dann die heilsamen Folgen dieses Mittels ab, dessen Anwendung nur dadurch beeinträchtigt wird, dass seine Resorption wegen der geringen Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und wegen der Unlöslichkeit in Wasser grossen Unregelmässigkeiten unterliegt, und dass dem entsprechend die Wirkung nach

Stärke und Dauer sich nicht genügend reguliren lässt. Dazu kommt, dass der Campher anscheinend rasch im Organismus in verschiedene Camphoglykuronsäuren umgewandelt und dadurch unwirksam gemacht wird. Daher treten die ersten Erscheinungen der Campherwirkung: vermehrtes Wärmegefühl und gesteigerte Pulsfrequenz am Menschen bald schon nach 0,03—0,06 g, bald erst nach 0,35—0,70 g ein (Jörg, 1827); die Störungen der Gehirnfunction erfolgten nach Gaben von 3—4 g.

Diese Unzuverlässigkeit des Camphers bei seiner therapeutischen Anwendung lässt es geboten erscheinen, für denselben unter den zahlreichen Gliedern dieser Gruppe einen passenden Ersatz zu suchen.

Von den übrigen festen **Campherarten** und von **Campherderivaten** sind bisher pharmakologisch näher untersucht das künstliche Borneol aus gewöhnlichem Campher (Pellacani, 1883), der Borneo- oder Dryobalanopscampher und das inactive Borneol aus Colophen (Stockman, 1888), dann der bei der Spaltung der Glykuronsäure entstehende Oxycampher oder das Campherol, sowie das bereits (S. 159) genannte Menthol (Pellacani, 1883), ferner das Bornylamin und der Amidocampher (Alexander-Lewin, 1890) und schliesslich von anderartigen Derivaten das Campheroxim (Zehner, 1892) und die ebenfalls dieser Gruppe angehörende Camphersäure (Wagener, 1889).

Am weitesten entfernt von dem Campher stehen hinsichtlich ihrer Wirkungen das Borneol, das Bornylamin und Campheroxim. Ersteres verursacht nur an Katzen deutliche Convulsionen, an Kaninchen sind sie kaum angedeutet, es stellt sich vielmehr von vorne herein Lähmung ein. Alle drei wirken lähmend auf das Herz, das Campheroxim in eigenartiger Weise auch auf die Skeletmuskeln, während die Endigungen der motorischen Nerven am Frosch verschont bleiben.

Im Wesentlichen wie der Campher verhalten sich das Campherol, der Amidocampher und die Camphersäure. Die beiden letzteren, die leicht zu gewinnen sind, kommen wegen der Leichtlöslichkeit ihrer Salze für therapeutische Zwecke in Betracht. Doch ist ihre Wirksamkeit geringer als die des Camphers. Die Camphersäure soll auch, wie das Agaricin, Nachtschweisse unterdrücken.

Ob der **Moschus** zu dieser Gruppe gerechnet werden kann, ist zwar noch nicht sicher gestellt, erscheint indessen sehr wahrscheinlich. Er verursacht in Gaben von 0,05—0,90 g an Menschen

ähnliche Erscheinungen seitens des Pulses und des Gehirns wie der Campher (Jörg, 1825).

Das anscheinend ganz unwirksame Castoreum verdankt seinen Ruf als erregendes Mittel vermuthlich nur der Analogie seiner Abstammung mit dem Moschus.

1. **Camphora**, gewöhnlicher, rechtsdrehender oder Japancampher, von Cinnamomum Camphora. In Wasser fast unlösliche, krystallinische, farblose, sich fettig anfühlende Masse. Gaben 0,1—0,2, in Pulvern oder Emulsionen; subcutan 0,05 in 0,5—1,0 Aetherweingeist.

2. Vinum camphoratum, Campherwein. Campher 1, Weingeist 1, Gummischleim 3, Weisswein 45; enthält 2% Campher. Gaben 1—2 Theelöffel zweistündlich.

3. Oleum camphoratum. Campher 1, Olivenöl 9.

4. **Moschus**, Moschus, Bisam. Der Inhalt des an den Geschlechtstheilen des männlichen Thieres liegenden Beutels von Moschus moschiferus. Wirksamer Bestandtheil unbekannt. Gaben 0,05—0,2, ½ stündlich, in Pulvern und Emulsionen.

5. Tinctura Moschi, Moschustinctur. Moschus 1, verd. Weingeist 25, Wasser 25.

## D. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe.

Wir rechnen hierher eine Anzahl pharmakologischer Gruppen, die von stickstofffreien, den stärksten Nerven- und Muskelgiften angehörenden Pflanzenstoffen gebildet werden, deren chemische Constitution noch gänzlich unbekannt ist. Wenn wir aber berücksichtigen, dass manche Stoffe der Digitalingruppe denen der Saponingruppe hinsichtlich ihrer chemischen Eigenschaften so nahe stehen, dass z. B. Digitaleïn und Saponin durch die letzteren kaum von einander zu unterscheiden sind, und wenn wir ferner sehen, dass die giftigen Digitalis- und Oleanderbestandtheile durch Spaltung oder Umwandlung Substanzen liefern, die mit dem Pikrotoxin, Cicutoxin u. a. eine Gruppe bilden, so dürfen wir wenigstens an die Möglichkeit denken, dass den Stoffen dieser drei Gruppen und anderen stickstofffreien Nerven- und Muskelgiften aus dem Pflanzenreich ein gemeinsamer, eigenartiger, chemischer Kern zu Grunde liegt, ähnlich wie das Chinolin in den entsprechenden Alkaloïden.

### 25. Gruppe des Pikrotoxins.

Eng an die Gruppe des Camphers schliesst sich die des Pikrotoxins an, welche, wie die Digitalingruppe, eine Anzahl der stärksten stickstofffreien Gifte des Pflanzenreichs umfasst.

Das Pikrotoxin kommt in den von Anamirta Cocculus stammenden Kokkelskörnern vor und spaltet sich sehr leicht in das nach Art der Muttersubstanz stark giftige Pikrotoxinin und das im reinen Zustande anscheinend unwirksame Pikrotin. Hierher gehören ferner das im Wasserschierling, Cicuta virosa, enthaltene harzartige Cicutoxin, sowie das ihm sehr nahe stehende Oenanthotoxin der Oenanthe crocata, dann das krystallisirbare, in Wasser etwas lösliche Coriamyrtin aus der Coriaria myrtifolia und endlich das Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin. Die drei letzteren sind harzartige Spaltungsproducte des Digitalins und Digitaleïns, des Digitoxins und Oleandrins.

Alle diese Substanzen, die man auch als Krampfgifte bezeichnet hat, verursachen durch Erregung der entsprechenden Centren im verlängerten Mark heftige Convulsionen, krampfartige Respirationsbewegungen, Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung. An Fröschen sind die Convulsionen ausserordentlich charakteristisch. Nach Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin geht den letzteren vollständige Bewegungslosigkeit voraus. In Folge der heftigen Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern kommt es an diesen Thieren nach Pikrotoxin zu einem vollständigen diastolischen Herzstillstand, der nach Vagusdurchschneidung sofort aufhört.

Eine therapeutische Bedeutung haben diese Gifte bisher noch nicht erlangt. Doch ist es bemerkenswerth, dass mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewusstlosigkeit narkotisirte Kaninchen nach kleineren Pikrotoxingaben in kürzester Zeit soweit wieder belebt werden, dass sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen. In der tiefen, durch Chloralhydrat, Chloroform, Paraldehyd und Urethan herbeigeführten Narkose wird durch das Pikrotoxin in ähnlicher Weise wie durch Campher der Blutdruck erhöht und das Gesammtvolum der Athemzüge in der Zeiteinheit vermehrt. Sicherer und gefahrloser als durch das Pikrotoxin wird dies durch das leichter resorbirbare Coriamyrtin erreicht, welches in der geringen Menge von 1 mg an Kaninchen Krampferscheinungen ohne anderweitige Wirkungen hervorruft und schon in kleinen Gaben die Athmung steigert (Köppen, 1892). Diese Thatsachen bieten eine Handhabe für die praktische Verwerthung dieser interessanten Substanzen, insbesondere des Coriamyrtins, zur Bekämpfung von Lähmungszuständen der Functionscentren des verlängerten Marks.

### 26. Gruppe des Digitalins oder Digitoxins.

Eine Anzahl stickstofffreier, neutraler Pflanzenbestandtheile, von denen der grösste Theil zu den Glykosiden gehört, wirkt, abgesehen von quantitativen Unterschieden, in so gleichartiger Weise auf das Herz der verschiedensten Thierarten, dass jede dieser Substanzen in Bezug auf den Charakter dieser Wirkung wie eine getreue Copie der anderen erscheint. Directe Wirkungen derselben auf das Nervensystem lassen sich mit Sicherheit weder an Menschen noch an Thieren nachweisen.

Die wichtigsten von diesen Stoffen sind das Digitalin, Digitaleïn und Digitoxin, die sich in der Digitalis purpurea und auch in anderen Digitalisarten finden.

Das **Digitalin** ist ein in Wasser sehr wenig lösliches, amorphes oder nur sehr schwer krystallisierendes Glykosid, welches beim gelinden Kochen mit verdünnten Säuren das harzartige, zur Pikrotoxingruppe gehörende Digitaliresin liefert. Dem Digitalin schliesst sich in Bezug auf die meist sehr geringe Löslichkeit in Wasser und wohl auch nach der elementaren Zusammensetzung eine grössere Reihe stickstofffreier, amorpher oder krystallisirbarer Glykoside an, zu denen auch die wirksamen Bestandtheile verschiedener afrikanischer Pfeilgifte gehören.

Zu den ältesten Arzneimitteln dieser Gruppe gehört die Meerzwiebel, in deren Schalen das sehr wirksame, amorphe, aber nicht harzartige Scillaïn enthalten ist, mit welchem das Adonidin der Adonis vernalis, A. cupaniana und amurensis die genannten Eigenschaften theilt. Dem harzartigen Oleandrin verdankt der gemeine Oleander theilweise seine grosse Giftigkeit. Harzartig ist auch das Apocynin, welches neben dem Apocyneïn im indianischen Hanf (Apocynum cannabinum) vorkommt. — Das krystallisirbare, in Wasser ziemlich leicht lösliche Strophantin bildet den wirksamen Bestandtheil der von Strophantus hispidus stammenden Strophantussamen. Ihm nahe zu stehen scheint das von Arnaud (1888) aus einem ostafrikanischen Pfeilgift dargestellte Quabaïn, während das von Boehm (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene, krystallisirbare Echujin die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Digitalin hat. Das Antiarin scheint in dem Milchsaft der javanischen Antiaris toxicaria in einer in Wasser ziemlich leicht löslichen (Mulder; De Vry und Ludwig, 1868) und einer sehr schwer löslichen Form (Betting, 1889) vorzukommen. Den Digitalincharakter haben weiter die krystallisirbaren Glykoside Evonimotoxin in dem Resinoïd Evonimin von Evonimus atropurpureus, das Thevetin und Thevetosin, ersteres in Thevetia nereïfolia, letzteres in Th. Iccotli und endlich das Urechitin und Urechitoxin, beide in Urechitis suberecta.

Das in den Helleborusarten sich findende **Helleboreïn** repräsentirt am besten die in Wasser leicht löslichen Gifte dieser Gruppe.

Das Digitaleïn unterscheidet sich von dem Digitalin im Wesentlichen nur durch diese Löslichkeit in Wasser. Mit ihm scheint das Neriin

des Oleanders identisch zu sein. Ebenso löslich sind das Convallamarin der Maiblumen, das Odallin aus den Samenkernen von Cerbera Odallam und das bereits genannte Apocyneïn. Alle diese Substanzen sind Glykoside.

Dagegen sind das in Wasser gänzlich unlösliche **Digitoxin**, das Cerberin und nach den neueren Untersuchungen auch das krystallisirte Tanghinin (Arnaud, 1889) keine Glykoside. Das Cerberin ist ebenfalls krystallinisch und hat den gleichen Ursprung wie das Odallin.

Von dem Erythrophleïn wird weiter unten die Rede sein.

**Die Wirkung dieser Stoffe** betrifft fast ausschliesslich den **Herzmuskel** und besteht ihrem Wesen nach darin, dass die Elasticitätsverhältnisse desselben ohne Beeinträchtigung seiner Contractilität in eigenartiger Weise verändert werden. Es wird nämlich nach Versuchen am Froschherzen auf der ersten Stufe der Wirkung der elastische Widerstand des Herzmuskels, den er einer auf ihm lastenden Flüssigkeitssäule entgegensetzt, vermindert, d. h. also seine Dehnbarkeit vermehrt. Doch kehrt das Herz sofort zu dem Ausgangsvolum zurück, wenn die Belastung durch die Flüssigkeitssäule aufhört, so dass also der Muskel zugleich eine grössere Dehnbarkeit und eine sehr vollkommene Elasticität erhält. In Folge dieser Elasticitätsveränderungen tritt regelmässig eine Verstärkung der Diastole und Vergrösserung des Pulsvolums ein, so dass mit jeder Herzcontraction mehr Blut als vom unvergifteten Herzen ausgetrieben und der Blutdruck gesteigert wird. Zugleich dauert die Systole des vergifteten Herzens länger als die des normalen. (Vergl. Williams, 1881; Dreser, 1887; Durdufi, 1889). Die Vergrösserung der diastolischen Ausdehnung tritt nach Versuchen mit Strophantin besonders dann deutlich ein, wenn die Herzthätigkeit vorher abgeschwächt war (Fraser, 1891).

Auch andere Einwirkungen können das Herz in einen ähnlichen Zustand, wie nach den Digitalinstoffen, versetzen. Dies geschieht, wenn das Herz während der Systole gegen einen stärkeren Druck zu arbeiten hat. Unter diesen Umständen erlangt die Diastole unabhängig von jeder directen Dehnung des Herzmuskels einen grösseren Umfang, wobei die Systole eine ganz vollkommene ist, so dass also bei verstärkter Arbeit eine Zunahme des Pulsvolums herbeigeführt wird (Williams, 1881). Auch eine physiologische oder isotonische Chlornatriumlösung (0,6%) wirkt digitalinartig, wenn sie nicht zugleich durch Gummi oder Eiweissstoffe einen gewissen Grad von Viscosität erhält (Albanese, 1893).

Dass es sich bei den Stoffen dieser Gruppe um eine Wirkung auf den Herzmuskel und nicht auf Nervengebilde handelt, ergiebt sich sowohl aus dem Verhalten des Herzens selbst, als auch aus vergleichenden Versuchen an den nervenlosen Herzen der niedersten Thiere.

Die geschilderten Veränderungen des Froschherzens lassen sich auch am Säugethierherzen mit Sicherheit nachweisen. Wenn man an tief chloralisirten Hunden, an denen wegen der völligen Erschlaffung der Gefässwandungen jede Herzcontraction an der Blutdruckcurve eine starke Pulserhebung hervorbringt, Digitalin oder eine andere der hierher gehörenden Substanzen injicirt, so nehmen die Pulserhebungen an Höhe oft noch sehr bedeutend zu, was nur durch eine Vergrösserung des Pulsvolumens zu erklären ist.

An Säugethieren rufen die Substanzen dieser Gruppe unter allen Umständen eine bedeutende Steigerung des Blutdrucks hervor, gleichgültig ob dieser vorher relativ hoch oder, wie z. B. in der tiefsten Chloralnarkose, sehr niedrig war. Zugleich mit dieser Druckerhöhung, die man indirect durch die stärkere Spannung der Arterien auch am Menschen nachzuweisen im Stande ist, tritt eine oft sehr erhebliche Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die von einer zum Theil centralen in der Bahn des Vagus fortgeleiteten, zum Theil localen oder peripheren Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens abhängt, da sie ausbleibt, wenn man die letzteren vorher durch Atropin lähmt. Im Verlaufe einer stärkeren Vergiftung verlieren die herzhemmenden Vagusendigungen auch ohne Atropin ihre Erregbarkeit, und dann tritt Pulsbeschleunigung über die Norm ein. Auf die Blutdrucksteigerung haben diese Veränderungen der Pulsfrequenz keinen nachweisbaren Einfluss. Sie bleibt sowohl während der Verlangsamung als auch während der nachfolgenden oder von vornherein durch Atropin hervorgerufenen Beschleunigung der letzteren bestehen.

In dem erwähnten Versuch am chloralisirten Thier mit völlig erschlafften Gefässwänden tritt die Druckerhöhung ohne merkliche Beeinflussung der Pulsfrequenz ein und ist daher lediglich als Folge der Vergrösserung des Pulsvolumens anzusehen, indem in der Zeiteinheit eine grössere Menge von Blut in die Aorta getrieben und eine stärkere Füllung der Arterien herbeigeführt wird. Da aber, wie oben angegeben, die Blutdrucksteigerung auch dann nicht ausbleibt, wenn der Puls verlangsamt oder beschleunigt ist, so darf man annehmen, dass auch unter diesen Umständen die in einer bestimmten Zeit von dem vergifteten Herzen ausgetriebene Blutmenge, also seine relative Arbeitsleistung, grösser ist, als vor der Vergiftung.

Man hat sich seit längerer Zeit immer wieder bemüht, die Betheiligung einer Gefässverengerung an dem Zustandekommen der Blutdruckerhöhung nachzuweisen, neuerdings auf Grund von Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen von Kaltblütern (Donaldson und Stevens, 1883; S. Ringer und Sainsbury, 1884) und von Säugethieren (Kobert, 1886). In diesen Versuchen bringt ein Zusatz von Digitalin und der anderen Substanzen dieser Gruppe zum durchströmenden Blut eine Verlangsamung des Stromes hervor, die sicher von einer Gefässverengerung abhängt. Allein diese Erscheinung ist nicht ganz constant, indem an der Niere häufig das Gegentheil — eine Beschleunigung der Ausflussgeschwindigkeit — beobachtet wird (Kobert und Thomson, 1886). Ferner übersteigen die dem Blut zugesetzten Giftmengen um das Vielfache die Gaben, welche direct in das Blut lebender Thiere gebracht bereits starke Steigerung des arteriellen Drucks bedingen. Endlich treten diese Gefässverengerungen auch an ganz faulen Organen ein (Kobert). Alle diese Umstände machen es unwahrscheinlich, dass an dem Zustandekommen der Blutdrucksteigerung eine derartige Verengerung der Gefässe betheiligt ist. Auch die Vermehrung der Harnabsonderung, die an wassersüchtigen Herzkranken beim Gebrauch der Digitalis als Folge des gesteigerten Blutdrucks mit grosser Regelmässigkeit eintritt, steht mit einer Gefässverengerung nicht in Einklang (vergl. Coffeïn, S. 56). Wenn eine solche überhaupt vorkommt, so kann sie nur ganz vorübergehend sein.

Der nächst stärkere Grad der Digitalinwirkung macht sich am Froschherzen durch eigenthümlich unregelmässige, sog. peristaltische Bewegungen des Herzventrikels kenntlich, an Säugethieren bei anhaltend hohem Druck durch Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit und wechselnde Pulsfrequenz.

Schliesslich tritt beim Frosch ein charakteristischer Stillstand des Ventrikels in systolischer Stellung ein, dem nach kurzer Zeit auch die Ruhe der Vorhöfe folgt.

In diesem Zustande ist aber das Herz noch nicht gelähmt. Es handelt sich vielmehr ebenfalls nur um Veränderungen der Elasticitätszustände seines Muskels, denn mechanische Ausdehnung des Herzens, durch welche es gewaltsam in die diastolische Stellung übergeführt wird, veranlasst wieder lebhafte Contractionen, bis schliesslich völlige Unerregbarkeit des Muskels Platz greift. Doch behält der letztere auch dann noch die Eigenschaft bei, nach dem Aufhören der Ausdehung rasch wieder in die ausgesprochenste systolische Stellung zurückzukehren. An Säugethieren ist selbstverständlich diese Art der Herzruhe nicht nachzuweisen. Wenn schliesslich, meist plötzlich, ein Stillstand eintritt, was sich durch rasches Absinken des Blutdrucks markirt, so ist das Herz sofort gelähmt, und das Thier unmittelbar darauf todt.

Von diesen Wirkungen lässt sich **für therapeutische Zwecke** der erste Grad, die Erhöhung des Blutdrucks und die in der

Regel damit verbundene Verlangsamung der Pulsfrequenz, durch geeignete kleine Gaben der Stoffe dieser Gruppe ohne besondere Gefahr für das Leben auch am Menschen hervorrufen und selbst längere Zeit unterhalten. Nur der stärkeren Füllung der arteriellen Gefässe und der Drucksteigerung kann man eine wesentliche therapeutische Bedeutung beimessen. Die übrigen Erscheinungen, namentlich auch die Verlangsamung der Pulsfrequenz, auf die man bei der Anwendung der Digitalis ein so grosses Gewicht gelegt hat, sowie die Regulirung der Herzcontractionen sind nur Folgen des erhöhten arteriellen Drucks oder der Veränderung des Herzmuskels. Die entzündlichen Vorgänge an den Applicationsstellen treten nur gelegentlich als störende Momente ein.

Wenn eine stärkere Füllung der Arterien und die davon abhängige Steigerung des arteriellen Druckes die Veränderungen sind, die man an Gesunden und Kranken durch diese Stoffe zu erzeugen im Stande ist, so ergeben sich die Indicationen für ihre rationelle Anwendung von selbst. Ueberall da, wo Krankheitserscheinungen von einer zu geringen Füllung der Arterien und einem abnorm niederen Blutdruck abhängen, können diese Mittel in gewissen Fällen nützlich werden.

Zu den Krankheiten, deren Folgezustände und Symptome im Wesentlichen von einem zu geringen Blutgehalt der arteriellen Gefässe und einem niederen Druck in denselben abzuleiten sind, gehören in erster Linie die Klappenfehler des Herzens. Sie verursachen zunächst Stauungen des Blutes in den Venen und Capillaren des grossen und kleinen Kreislaufs. Das führt weiter zur Verminderung der Harnsecretion, zu Respirationsstörungen und zum Auftreten von Wassersuchten. Wird in diesen Fällen der Blutdruck erhöht, so nimmt die Harnsecretion zu, die ausgetretene Flüssigkeit wird aus den Höhlen und Geweben des Körpers resorbirt, und die Respirationsstörungen schwinden.

Bei Insufficienz der Herzklappen wird der Blutkreislauf bei Anwendung dieser Mittel noch wesentlich dadurch gefördert, dass sie eine Verlängerung der Systole herbeiführen. In Folge dessen wird das Blut verhindert, sogleich wieder in das Herz zurückzutreten, und gewinnt die Zeit, aus den Arterien in die Venen überzufliessen. Die Versuche, welche diese Verlängerung der Systole erweisen, sind zwar nur am Froschherzen ausführbar (Dreser, 1887), doch lässt sich das gleiche Verhalten in Analogie mit allen übrigen Wirkungen wohl auch für das Säugethierherz annehmen.

Bei Wassersuchten in Folge von Herzkrankheiten tritt nach der An-

wendung der Digitalis die Vermehrung der Harnabsonderung in den Vordergrund. Diese sogenannte diuretische Wirkung ist nur als Folge des erhöhten Blutdrucks zu betrachten. Hat letzterer die normale Höhe, so wird bei Menschen und Hunden in der Regel keine Vermehrung der Harnsecretion hervorgebracht. Es kann auf der Höhe der Wirkung bei Hunden die Harnmenge sogar abnehmen oder die Absonderung auch wohl ganz ausbleiben (Brunton und Power, 1874). Nur an Kaninchen tritt regelmässig eine Steigerung der Diurese ein, die mehr als das zwanzigfache der normalen betragen kann (Pfaff, 1893).

In welchen speciellen Fällen die künstliche Erhöhung des Blutdrucks von Nutzen ist, das festzustellen ist die Aufgabe der speciellen Pathologie und Therapie.

Da das Herz unter dem Einfluss der Digitalinwirkung gezwungen ist, eine grössere Arbeitsleistung zu vollführen, so muss der Zustand seiner Muskulatur diesen Anforderungen gewachsen sein. Erkrankungen derselben, z. B. Degenerationen, Atrophien, Dilatation, können daher im Allgemeinen die Anwendung verbieten.

Ob die Digitalinwirkung auch in solchen Krankheiten von Nutzen ist, in denen eine geringe Füllung der Arterien nicht von Abnormitäten des Herzens, sondern von anderen Ursachen abhängig ist, lässt sich aus Mangel an rationellen Beobachtungen nicht entscheiden. Es liegt in dieser Richtung zunächst die Aufforderung nahe, in der Pneumonie eine stärkere Füllung des arteriellen Systems herbeizuführen, wenn die Beschaffenheit des Pulses auf einen geringen Blutgehalt der Arterien hindeutet, um in dieser Weise die Circulation in den Lungen zu begünstigen und einen heilsamen Einfluss auf den entzündlichen Process auszuüben. Bisher hat man die Digitalis in dieser Krankheit bloss zur Bekämpfung des Fiebers und der hohen Pulsfrequenz angewendet. Eine Herabsetzung der Temperatur kommt unter dem Einfluss dieses Mittels nur in der Weise zu Stande, dass entweder die Ursachen des Fiebers, z. B. die pneumonische Exsudation, beseitigt oder durch den Einfluss auf die Circulation der Stoffwechsel und die Wärmebildung beeinträchtigt werden. Letzteres geschieht aber nur in den stärkeren Graden der Digitalinwirkung, wenn bereits die Herzlähmung beginnt. Der Effect ist dem eines Collaps gleich zu setzen, wie er im Verlaufe schwerer Erkrankungen in Folge lähmungsartiger Zustände des Herzens, der Respiration oder anderer Gebiete auftritt. Man kann durch einen künstlichen

Collaps leicht die fieberhafte Körpertemperatur erniedrigen. Ganz abgesehen von der Frage, ob eine derartige Behandlung des Fiebers Nutzen schafft, ist sie für den Kranken jedenfalls mit Gefahren verbunden (vergl. S. 124).

Die Anwendung der Stoffe der Digitalingruppe in der Lungenentzündung darf nur darauf ausgehen, eine stärkere Füllung der Arterien und in Folge dessen vielleicht eine Begünstigung des Lungenkreislaufs zu Wege zu bringen, falls dies indicirt erscheint. In diesem Sinne sind Erfolge auch in solchen Krankheitsfällen denkbar, in denen habituelle Lungencongestionen zu Lungenblutungen führen und das Auftreten von Tuberkulose begünstigen. Auch ist es nicht unwahrscheinlich, dass eine längere Zeit unterhaltene stärkere Füllung der Arterien in derartigen Zuständen einen günstigen Einfluss auf die Ernährung im Allgemeinen auszuüben vermag. In früherer Zeit spielte die Digitalis sogar bei der Behandlung der ausgesprochenen Lungenschwindsucht eine grosse Rolle.

In der Praxis sind die reinen wirksamen Stoffe bisher nur wenig in Anwendung gekommen; man gebraucht hauptsächlich die Digitalis, daneben Strophantuspräparate und in gewissen Fällen die Scilla.

Die erstere enthält ausser den drei genannten Bestandtheilen auch noch Digitaliresin und Toxiresin (vergl. S. 166 u. 177), sowie das wenig wirksame, dem Saponin nahe stehende Digitonin. Es ist nicht wahrscheinlich, dass diese Substanzen beim Gebrauch der Digitalis eine Rolle spielen.

Bei der praktischen Anwendung der Digitalis kommt daher nur die Digitalinwirkung in Betracht. In der Meerzwiebel sind andere wirksame Bestandtheile als das Scillaïn bisher nicht aufgefunden worden.

Die Frage, welche der oben genannten **reinen Substanzen** sich **für therapeutische Zwecke** eignen, kann vorläufig nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Die einen sind schwer oder gar nicht in der nöthigen Menge ohne übermässige Kosten zu beschaffen, andere ihrer Resorptionsverhältnisse wegen schwer zu handhaben. Selbst die in Wasser löslichen Substanzen gehen nicht ganz leicht von den Applicationsstellen in das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Gewebe über und werden insbesondere aus den letzteren anscheinend nur langsam wieder ausgeschieden. Wenn dabei die Ausscheidung mit der Resorption nicht völlig Schritt

hält, so kann es allmälig zu einer Anhäufung der wirksamen Bestandtheile im Organismus kommen, und es tritt die bei längerem Gebrauch von Digitalis gefürchtete cumulative Wirkung ein, welche darin besteht, dass unerwartet Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit und Collapszustände — grosse Schwäche, Gesichtsverdunkelungen, Verwirrung, Hallucinationen — sich einstellen. Man könnte den Grund der cumulativen Wirkung auch darin suchen, „dass die chemische Veränderung der Organe, auf welcher in letzter Instanz die Veränderung der physiologischen Funktion beruht, nur sehr langsam zu Stande kommt und auch sehr langsam wieder verschwindet" (Heide und Stokvis, 1885). Es würde sich dabei um eine wahre, nach der Ausscheidung des Giftes fortbestehende, von molecularen Vorgängen abhängige Nachwirkung auf den Herzmuskel handeln.

Bei den klinischen Versuchen mit den reinen Substanzen sind zuerst die in Wasser leicht löslichen Glykoside Helleboreïn und Convallamarin zur Anwendung gekommen, in der Erwartung, dass sie die günstigsten Resorptionsverhältnisse und sichere Erfolge bieten werden. Diese Erwartung hat sich nicht bestätigt. Kleine Gaben von Helleboreïn blieben ohne Wirkung (Leyden, 1891), grössere Mengen (0,05—0,15) riefen zuweilen ganz prompt die gewünschte Diurese ohne die unten noch zu erwähnenden Durchfälle oder zugleich auch diese hervor (Falkenheim, 1884); in wieder anderen Fällen stellten sich nur die letzteren ein, ohne dass Herzwirkung und Diurese zu Stande kamen (Goertz, 1882). Dieses Verhalten erklärt sich am einfachsten durch die Annahme, dass die Resorption des Helleboreïns vom Magen aus langsamer erfolgt als hernach die Ausscheidung aus dem Organismus, so dass die zur Wirkung erforderlichen Mengen im letzteren sich nur schwer ansammeln können. Aehnlich verhält sich das Convallamarin, sei es, dass dasselbe im reinen Zustande oder in Form eines Aufgusses der Blätter oder Blüthen der Maiblumen angewandt wird.

In neuester Zeit sind sehr eingehende Untersuchungen an Kranken mit dem reinen Digitalin angestellt worden, welches unter dem Namen Digitalinum verum in den Handel kommt. Zunächst ergaben genaue Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen, dass die Wirkungen des reinen Digitalins auf Blutdruck und Harnabsonderung mit denen eines Aufgusses der Digitalisblätter völlig übereinstimmen (Pfaff, 1893). In verschiedenen

Krankheiten blieb nur in einzelnen Fällen, wie es auch nach der Anwendung der Digitalis vorkommt, ein günstiger Einfluss auf die gestörte Herzthätigkeit aus. In der Regel wurde der vorher kleine, schwache, unregelmässige und frequente Puls nach dem Gebrauch des Digitalins voller, gespannter, regelmässig und bedeutend verlangsamt (Pfaff, 1893; H. Paull, 1893; Jaquet und Stoitscheff, 1894). Eine genaue quantitative Pulsuntersuchung nach der sphygmochronometrischen Methode von Jaquet und v. d. Mühll (1892) ergab in 13 Fällen an Kranken im Minimum eine Verminderung der Pulszahlen um 7 %, im Maximum um 43 % und im Mittel um 26,6 %. Vergleichende Untersuchungen an denselben Kranken mit Digitalin einerseits und mit Digitalis andererseits zeigten dann weiter, dass beide Mittel die Verlangsamung der Frequenz und die Regulirung der Schlagfolge des Herzens durchschnittlich genau in demselben Masse herbeiführten. Wenn aber in einem der Fälle ein derartiger Einfluss nach Digitalin nicht nachgewiesen werden konnte, so blieb der Erfolg auch nach der Anwendung des Digitalisaufgusses aus (Jaquet und Stoitscheff, 1894). Klingenberg (1893), dagegen meint, dass das Digitalin in Bezug auf die Beeinflussung des Pulses in schweren Fällen von Klappenfehlern die Digitalis quantitativ nicht ersetzen könne.

Was die Vermehrung der Harnsekretion durch das Digitalin in den bisher beobachteten Krankheitsfällen betrifft, so steht seine Wirksamkeit auch in dieser Beziehung ausser allem Zweifel. Nur in zwei von den von Klingenberg beschriebenen Fällen blieb die Diurese aus, während sie durch Digitalis hervorgerufen werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass in den Digitalisaufguss feinvertheiltes Digitoxin im aufgeschwemmten Zustande übergeht und seine Wirksamkeit verstärkt.

Auch das Digitoxin hat bei Kranken Anwendung gefunden. Die bereits beobachteten günstigen Erfolge nach täglichen Gaben von 1—2 mg (Masius, 1893) werden sicherlich weitere Bestätigung finden, wenn es gelingt, die Resorption der in Wasser gänzlich unlöslichen Substanz so gleichmässig zu gestalten, dass der gewünschte Grad der Wirkung regelmässig erreicht, aber niemals überschritten wird. In einem Selbstversuche blieb eine Gabe von 1 mg Digitoxin ohne jede Wirkung, während an derselben Person 2 mg eine nicht weniger als 4 Tage dauernde lebensgefährliche Vergiftung hervorriefen. (Koppe, 1875). Bei

einer anderen Person traten nach 4 mg nur gastrische Erscheinungen und eine Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge ein (van Aubel, 1894). Ist das Gift einmal resorbirt, so wird es auch schwerer wieder ausgeschieden als die löslicheren Stoffe, z. B. das Digitalin, und die Wirkung kann eine nachhaltigere sein.

An die Anwendung der wirksamen Digitalisbestandtheile in Form von subcutanen Injectionen ist kaum zu denken, weil sie alle mehr oder weniger leicht, auch wenn sie in Wasser löslich sind, phlegmonöse Entzündung verursachen. Das Digitoxin thut dies schon in Gaben von 0,1—0,5 mg (Koppe, 1875). Auf die Entzündung kann Eiterung und Nekrose des Gewebes unter Auftreten von Hyalin oder hyalinartiger Substanz folgen. Sorgfältige Versuche haben erwiesen, dass Entzündung und Eiterung unabhängig von Mikroorganismen auftreten (P. Kaufmann, 1889; Dubler, 1890).

Auch auf den Magen und Darmkanal üben diese Stoffe eine toxische Reizung aus, welche beim Gebrauch der Digitalis nicht selten zu gastrischen Störungen, Durchfällen und anderen Erscheinungen eines Gastrointestinalkatarrhs führt. Diese Folgen können ebenfalls ein Hinderniss für die praktische Anwendung einer sonst geeigneten Substanz abgeben.

Voraussichtlich wird das Digitoxin in dieser Beziehung weniger unschädlich sein, als dies nach den übereinstimmenden Angaben aller Beobachter beim Digitalin der Fall ist. Dass die Meerzwiebel so stark auf den Darmkanal wirkt, dass man sie früher als Abführmittel angesehen hat, hängt vielleicht damit zusammen, dass in ihr grosse Mengen colloïder Stoffe vorkommen, darunter hauptsächlich das eigenartige Kohlehydrat Sinistrin, und dass diese den Uebergang des Scillaïns in den Darm begünstigen, die Resorption aber beeinträchtigen.

Auch ein Alkaloïd, das Erythrophleïn, welches in der Rinde von Erythrophleum guineense (Sassy-Rinde) enthalten ist, wirkt digitalinartig auf das Herz. Doch ruft es daneben noch wie das Digitaliresin (vergl. S. 166) Convulsionen hervor (Harnack und Zabrocki, 1882) und verursacht locale Reizung mit nachfolgender Anästhesie (Lewin, 1888). Sollte die Wirkung, durch welche die Convulsionen entstehen, bei der Anwendung des Alkaloïds an Kranken nicht zur Geltung kommen und überhaupt nicht störend sein, so liesse sich dasselbe vielleicht vortheilhaft subcutan beibringen.

Das in der Carica Papaya vorkommende Alkaloïd Carpaïn (Gresshof, 1890) soll ebenfalls das Herz nach Art des Digitalins beeinflussen.

1. **Folia Digitalis**, Fingerhutblätter; zur Blüthezeit gesammelte Blätter von Digitalis purpurea. Sie enthalten neben Digitalin, Digitaleïn und Digitoxin (Vergl. S. 167) die pikrotoxinartig wirkenden Zersetzungsproducte derselben, Digitaliresin und Toxiresin (vergl. S. 166) und das saponinartige Digitonin. Gaben 0,05—**0,2!**, täglich bis **1,0!** als Aufguss.

2. **Tinctura Digitalis.** Zerquetschtes, frisches Fingerhutkraut 5, Weingeist 6. Enthält Digitoxin! Gaben 0,05—**1,5!**, täglich bis **5,0!**

*3. **Digitalinum**, Digitalin, Digitalinum verum des Handels. Weisses, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gaben 0,002—0,006, 2—3 Mal täglich, in alkoholischer Lösung.

*4. Digitoxinum, Digitoxin. In Wasser ganz unlösliche, farblose Krystallchen. Gaben noch unbestimmt.

5. **Bulbus Scillae**, Meerzwiebel; die mittleren, gelblich weissen Schalen der Zwiebel von Urginea maritima (Scilla maritima). Das wirksame Scillaïn (vergl. S. 167) findet sich fast ausschliesslich in den rothen, äusseren Schalen. Gaben 0,05—**0,2!**, täglich bis **1,0!**, als Macerationsaufguss.

6. Acetum Scillae. Meerzwiebel 5, Weingeist 5, Essigsäure 9, Wasser 36. Gaben 1,0—**2,0!**, täglich bis **10,0!**

7. Oxymel Scillae, Meerzwiebelhonig. Meerzwiebelessig 1, Honig 2, auf 2 Theile eingedampft. Gaben 5,0—10,0.

8. Tinctura Scillae. Meerzwiebel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 10—20 Tropfen.

9. **Semen Strophanti**; von Strophantus hispidus und S. Kombé.

10. **Tinctura Strophanti.** Strophantussamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben **0,5!**, täglich **2,0!**

## 27. Gruppe des Sapotoxins.

Es giebt zahlreiche, im Pflanzenreich sehr verbreitete, amorphe, farblose oder gelblich gefärbte, in Wasser leicht zu stark schäumenden Flüssigkeiten lösliche, stickstofffreie Glykoside, die sich durch ihre Gleichartigkeit in chemischer Hinsicht auszeichnen und im ursprünglichen Zustande starke Gifte sind, aber durch Einwirkung von Alkalien in der Wärme in ungiftige Substanzen umgewandelt werden. Diese letzteren, die vielleicht der Mehrzahl nach untereinander identisch sind und auch vorgebildet in den Pflanzen vorkommen, nennt man Saponine, während man die giftigen als Sapotoxine bezeichnet. Eine scharfe Trennung der letzteren von den Saponinen ist bisher noch nicht erreicht.

Sapotoxine und Saponine finden sich in einer grossen Anzahl von Pflanzen und als Droguen benutzter Pflanzentheile. Besonders zu nennen

sind die Rinde von Quillaja Saponaria, die Wurzel von Saponaria officinalis (Seifenwurzel) und S. alba und von Polygala Senega, die Knollen von Cyclamen europaeum, die Sassaparilla und die Samen der Ackerrade von Agrostemma Githago.

In der Quillajarinde ist ausserdem die dem Saponin nahe stehende, sapotoxinartig wirkende Quillajasäure enthalten. Senegin und Cyclamin stehen dem Saponin näher als dem Sapotoxin. Das Digitonin der Digitalis ist fast unwirksam. Die noch gegenwärtig in einzelnen Ländern viel gebrauchte Sassaparilla enthält neben Saponin (Dragendorff und Otten, 1876) das in Wasser schwer lösliche, krystallisirbare Parillin oder Smilacin; die Veracruz-Sorte ausserdem das Sassaponin (Kobert und Schulz, 1892).

Am giftigsten ist das Quillaja-Sapotoxin, nächstdem das aus den Ackerradensamen. Auch die Sassaparilla-Bestandtheile sind nicht ganz unwirksam.

Das Sapotoxin der Quillajarinde wirkt ungemein heftig ertödtend und zerstörend auf alle lebenden Organelemente, mit denen es in Berührung kommt, indem das Protoplasmaeiweiss wie durch ätzende Substanzen gänzlich verändert und aller Lebenseigenschaften beraubt wird (vergl. Kobert, 1887).

Bei der Injection des Sapotoxins in das Blut gehen die Thiere nach grossen, rasch tödtenden Gaben unter den heftigsten Krämpfen an Lähmung des Gehirns, namentlich aber der Respiration zu Grunde. Geringere, erst nach einigen Stunden den Tod bedingende Mengen, insbesondere von quillajasaurem Natrium, verursachen ausserdem heftige, dysenterieartige Darmerscheinungen und die entsprechenden Veränderungen an der Schleimhaut: Hyperämie, Blutaustritt, Oedem der Darmwand, Hyalinbildung in den Gefässen, Lockerung und nekrotischen Zerfall der Schleimhaut. Ausserdem finden sich Ekchymosen und Auflagerungen an den serösen Häuten des Herzens.

Nach den kleinsten, noch gerade lethalen Gaben (etwa 0,5—1,0 mg pro kg Körpergewicht) verläuft die Vergiftung langsam, und der Tod erfolgt nach einigen Tagen durch Collaps ohne Darmerscheinungen.

Neben all diesen Wirkungen findet sowohl durch Sapotoxin und Quillajasäure als auch durch Saponin eine theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen statt, die indessen auf den Verlauf der Vergiftung keinen merklichen Einfluss zu haben scheint. Veränderungen der Muskeln am Rumpf und Herzen werden nur bei directer Application auf dieselben beobachtet.

Bei subcutaner Einspritzung des Giftes vollzieht sich

die Resorption nur sehr langsam, die Vergiftungserscheinungen treten spät ein, und der Tod erfolgt erst am 3. oder 4. Tage meist ohne Darmerscheinungen durch allgemeine Lähmung. An der Injectionsstelle entwickelt sich eine starke, oft hämorrhagische Entzündung.

Auch im Magen und Darmkanal erzeugt das Sapotoxin eine entzündliche Reizung, die zu Nausea, Erbrechen und Durchfällen führt, während eine allgemeine Vergiftung ausbleibt. Die meisten Sapotoxine werden von der unversehrten Schleimhaut des Verdauungskanals nicht resorbirt. Nur das Agrostemma-Sapotoxin bringt vom Magen aus die gleichen Wirkungen hervor, wie nach der Einspritzung in das Blut, so dass also Vergiftungen mit Mehl, welches Ackerradesamen enthält, nicht ausgeschlossen sind (Kobert u. Kruskal, 1891).

An den Schleimhäuten des Mundes, Rachens, Kehlkopfes, der Nase und des Auges verursachen die Sapotoxine sensible und nutritive Reizung und in Folge dessen Räuspern, Speien, Gefühl des Ekels, Kratzen im Munde und Rachen, convulsivische Hustenanfälle, Niesen, Thränenfluss, ödematöse Schwellung der Lider. An der äusseren Haut entstehen nur bei der Einreibung mit Fett Jucken und Brennen und nach wiederholter Application ein schmerzhafter Pustelausschlag.

In Folge dieser localen Wirkungen des Sapotoxins und der Quillajasäure rufen die Präparate der Senega- und Seifenkrautwurzel sowie der Quillajarinde an Menschen ganz ähnliche Erscheinungen hervor wie die Brechmittel im Nausea-Stadium ihrer Wirkung, darunter namentlich Kratzen im Halse, Speichelfluss, Vermehrung und Verflüssigung des Bronchialschleimes, Hustenreiz. Man kann daher jene Präparate, von denen bisher fast nur die Senegawurzel in Gebrauch ist, in demselben Sinne als Expectorantien anwenden, wie die eigentlichen Brechmittel (vergl. Apomorphin und Emetin). Sie bieten gegenüber der Ipecacuanha den Vortheil, dass ihre wirksamen Bestandtheile nicht resorbirt werden, und dass deshalb die erforderlichen Grade der expectorirenden Wirkung unabhängig von den allgemeinen, durch die Resorption bedingten Erscheinungen lediglich durch die locale Wirkung auf die Magenschleimhaut erzielt werden können. Es liesse sich für diesen Zweck statt der Senegawurzel die billigere und wirksamere Quillajarinde gebrauchen.

Unentbehrlich sind indess die Stoffe dieser Gruppe als Ex-

pectorantien nicht, weil sich bei geschickter Handhabung der gleiche Zweck auch durch die Ipecacuanha erreichen lässt.

In Bezug auf die Anwendung der Sassaparilla in Form der berühmten Zittmann'schen Decocte bei der Behandlung der Syphilis ist Böcker vor nahezu 40 Jahren nach sorgfältigen historischen, kritischen und experimentellen Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, „dass die Sassaparille vielleicht ein vortreffliches Heilmittel sein kann, dass dieses aber bis jetzt noch nicht bewiesen ist". Wir dürfen heute auch den Vordersatz dieses Ausspruches bezweifeln und dieser Drogue im besten Falle nur schwach expectorirende Wirkungen zuschreiben.

1. Radix Senegae, Senegawurzel; von Polygala Senega. Wirksame Bestandtheile Sapotoxin und Saponin (Senegin). Gaben 5,0—15,0 täglich, auf 100—200 Aufguss.

2. Syrupus Senegae. Auf 100 Syrup der Aufguss von 5 Senegawurzel. Theelöffelweise mehrmals täglich.

3. Radix Sassaparillae, Sassaparilla; wurzeln centralamerikanischer Smilax-Arten.

4. Decoctum Sassaparillae compositum, Zittmann'sches Decoct. Sassaparille 100, Zucker 5, Alaun 5, Anis 5, Fenchel 5, Sennesblätter 25, Süssholz 10 auf 2500 Decoct.

5. Cortex Quillajae, Quillajarinde; von Quillaja Saponaria. Wirksame Bestandtheile s. S. 175.

## 28. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn).

Das Mutterkorn, welches eine hauptsächlich an Roggenähren vorkommende Entwickelungsstufe (Sclerotium) eines Pilzes ist, hat in mehrfacher Beziehung eine grosse praktische Bedeutung. Mit dem Getreide zu Brod verbacken erzeugt es eine chronische Vergiftungskrankheit, den Ergotismus, von dem man eine gangränöse und eine krampfhafte oder convulsivische Form, letztere auch Kriebelkrankheit genannt, unterscheidet. Sein wässeriger Aufguss verursacht ohne andere Erscheinungen eine Verstärkung der Wehen des schwangeren Uterus, wenn diese bereits im Gange sind, aber nicht die genügende Kraft haben, die Geburt oder die Ausstossung der Nachgeburt herbeizuführen. Bei dieser Anwendung sowie bei den Versuchen, dadurch Abort und Frühgeburt zu erzielen, erfolgen zuweilen nach grösseren Gaben sehr wirksamer Präparate acute Vergiftungen.

**Die Bestandtheile des Mutterkorns**, von welchen diese Wirkungen und Folgezustände abhängen, waren bis vor Kurzem trotz

vielfacher Untersuchungen fast völlig unbekannt. Nur konnte vermuthet werden, dass in der Drogue mehrere wirksame Substanzen enthalten seien. Auch jetzt ist der letzte Schritt zur vollen Erkenntniss noch nicht gethan. Zuerst gelang es, zwei giftige Bestandtheile einigermassen zu isoliren und vor allem ihre Wirkungen näher festzustellen; es waren dies das Sphacelotoxin und das Alkaloïd Cornutin (Kobert, 1887). Jetzt müssen wir unter den überhaupt wirksamen Bestandtheilen des Mutterkorns drei giftige Substanzen unterscheiden, das Sphacelotoxin, das Ergotoxin und das Cornutin.

Das reinste bisher dargestellte Sphacelotoxin bildet eine nicht in Wasser, wohl aber in Alkalien leicht lösliche, hellgelbe, bröcklige, stickstofffreie Masse (Jacobj, 1894).

Das basische Ergotoxin hat das Aussehen eines farblosen oder grau gefärbten, kreidigen Pulvers, das sich leicht in verdünnten Säuren löst. Es stimmt in seinen Wirkungen völlig mit dem Sphacelotoxin überein und unterscheidet sich von dem Cornutin dadurch, dass es an keiner Thierart Convulsionen hervorbringt (Jacobj, 1895). Aus dem Ergotoxin entsteht das krystallisirte Ergotinin von Tanret.

Das Alkaloïd Cornutin kommt im Mutterkorn nur in äusserst geringer Menge vor, ist aber dafür um so wirksamer. Es bildet im freien Zustande eine syrupartige Masse, die sich theilweise schon beim Eindampfen ihrer Lösungen zersetzt (Kobert, 1887).

Zu den wirksamen Bestandtheilen des Mutterkorns muss endlich noch die Ergotinsäure gerechnet werden. Sie ist ein dem Saponin ähnliches, aber stickstoffhaltiges saures Glykosid und kommt im Handel in nicht ganz reinem Zustande unter jenem Namen und mit noch mehr fremdartigen Substanzen vermischt als Sklerotinsäure vor.

**Die Wirkungen des Sphacelotoxins und Ergotoxins** bedingen im Wesentlichen sowohl die Giftigkeit des Mutterkorns, als auch seine therapeutische Anwendung. Sie erzeugen Gangrän und beeinflussen die Contractionen des schwangeren Uterus.

Die Gangrän lässt sich in allen ihren Entwickelungsphasen nur an Hähnen studiren, während sie unter den Säugethieren sich beim Schwein zwar entwickelt, jedoch bloss rudimentär in Form von Brandblasen an Ohren und Nase. An Hähnen nehmen bei starker Vergiftung Kamm und Bartlappen zuweilen schon zwei Stunden nach der Einverleibung des Sphacelotoxins in den Magen eine gangränöse Schwarzfärbung und trockene Beschaffenheit an. Weit rascher entwickelt sich die Wirkung, namentlich des Ergotoxins, bei subcutaner Einspritzung. Nach monatelanger Anwendung kleiner Gaben wird der Kamm vollständig abgestossen.

In einem Falle lösten sich sogar die Flügel ohne Blutung im Handgelenk ab (vergl. Kobert, 1887).

Die Ursache dieser Gangrän ist eine durch Stase des Blutstroms bedingte hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen (v. Recklinghausen). Die Stase wird durch eine krampfhafte Contraction der Gefässe herbeigeführt, deren Ursache noch nicht ganz klar ist. Die nächste Folge dieser Gefässverengerung ist bei acuten Vergiftungen an allen Thierarten eine hochgradige Steigerung des Blutdrucks. Doch müssen Gefässcontraction und Stase lange genug dauern, um eine hyaline Gerinnung zu Stande kommen zu lassen. Daher ist es verständlich, dass die Gangrän an den peripheren Körpertheilen auftritt, in denen der Blutstrom von Hause aus träge ist. Unerklärlich ist die Prädisposition einzelner Thierarten und die Immunität anderer.

Gleichzeitig mit der Gangrän der peripheren Körpertheile stellen sich Durchfälle ein, die nach einigen Tagen sehr profus werden. Dabei finden sich im Darm Blutextravasate und Verschwärungen der Plaques und solitären Follikel. Auch diese Veränderungen sind als gangränöse Vorgänge aufzufassen.

An Kaninchen sind Durchfälle und allgemeine, zum Tode führende Lähmung die Erscheinungen der acuten, Durchfälle, Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen ohne Gangrän die der chronischen Sphacelotoxinvergiftung.

Nach dem Tode lassen sich bei der acuten Form nirgends makroskopische pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen, so dass die Lähmung nicht als Folge von Gefässcontractionen, sondern als directe Sphacelotoxinwirkung aufzufassen ist. Bei chronischem Verlauf der letzteren finden sich Blutaustretungen in allen inneren Organen, auch im Gehirn und Rückenmark. Aber nur in einzelnen Fällen scheint zwischen ihnen und verschiedenen, während des Lebens beobachteten Erscheinungen ein Zusammenhang zu bestehen.

Die Contracturen an den Gliedern, die convulsivischen Muskelzuckungen und epileptiformen Anfälle, welche die krampfhafte Form des Ergotismus bei Menschen kennzeichnen, werden bei der Sphacelotoxinvergiftung an Thieren nicht beobachtet. Nur Hähne gehen nach sehr grossen, überlethalen Gaben ausnahmsweise in einem heftigen Krampfanfall zu Grunde.

Das Cornutin dagegen ist ein regelrechtes Krampfgift. Es erzeugt an Säugethieren lange anhaltendes Würgen,

Erbrechen und Durchfälle und sodann tonische und klonische epileptiforme Krämpfe. Durch gleichzeitige Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der vasomotorischen Nerven werden Pulsverlangsamung und Gefässcontractionen bedingt. Letztere verursachen an curarisirten Thieren nach der Vagusdurchschneidung Steigerung des Blutdrucks. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung. An Fröschen hat man ausser Convulsionen und allgemeiner Lähmung eine veratrinartige Wirkung auf die Muskeln (vergl. S. 121) beobachtet.

Wir sehen also nach Cornutin sowohl Gefässverengerung als auch Krämpfe eintreten. Man könnte daher meinen, dass von diesem Bestandtheil des Mutterkorns die krampfhafte Form des Ergotismus ausschliesslich oder im Wesentlichen, die gangränöse theilweise abhängig seien. Allein dieses Alkaloïd verursacht an Thieren nur acute, bald vorübergehende, mit dem Tode oder mit völliger Erholung endende Vergiftungen, niemals, selbst bei längerem Gebrauch, Gangrän oder andere dauernde Störungen. Ob es an Menschen chronische, epileptiforme und andere Krampfzustände hervorzurufen im Stande ist oder ob diese durch das Sphacelotoxin in Folge von Gefässcontractionen und Ernährungsstörungen im Gehirn in ähnlicher Weise wie die Gangrän bedingt werden, lässt sich vorläufig nicht entscheiden. Bei den Geistesstörungen ist kaum an eine andere Genese zu denken.

Was die **Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshülfe** betrifft, so handelt es sich dabei in der Regel nur um eine Verstärkung bereits eingetretener Wehen während der Geburts- und Nachgeburtsperiode. Ob es dagegen gelingt, bei Menschen in den früheren Perioden der Schwangerschaft Uteruscontractionen und durch diese Abort und Frühgeburt herbeizuführen, ohne dass gleichzeitig Vergiftungserscheinungen sich einstellen, darf mindestens als zweifelhaft gelten. Jedenfalls ist zur Erzielung dieses Erfolges die Anwendung stärkerer Gaben völlig wirksamer Präparate erforderlich. Wenn es unter diesen Bedingungen in einzelnen Fällen auch gelingen mag, die Dosirung derartig zu reguliren, dass nur Uteruscontractionen und keinerlei schädliche Wirkungen eintreten, so ist doch die Gefahr einer Vergiftung, deren Folgen nicht zu übersehen sind, immerhin so gross, dass die Anwendung dieses Mittels für einen solchen Zweck zu widerrathen ist.

Man hat an Menschen und Thieren die Beobachtung gemacht, dass die Gangrän zuweilen erst mehrere Wochen nach der letzten Aufnahme von mutterkornhaltigem Brod oder von reinem Sphacelotoxin sich entwickelte. Daher ist jeder stärkere oder längere

Zeit fortgesetzte Gebrauch dieses Mittels, wie er früher bei mancherlei Zuständen, z. B. bei chronischen Blutungen und bei Aneurysmen, üblich war, ebenfalls zu verwerfen.

Nach den bisherigen Erfahrungen und Versuchen an trächtigen Thieren muss das Zustandekommen der Uteruscontractionen hauptsächlich dem Sphacelotoxin zugeschrieben werden. Das Cornutin scheint zwar in dieser Richtung ebenfalls wirksam zu sein, allein es ist im Mutterkorn in so geringen Mengen enthalten, dass es bei arzneilichen Gaben des letzteren keine grosse Rolle spielen kann.

Zur Verstärkung der Wehen dient gegenwärtig gewöhnlich ein Mutterkornaufguss, in welchem das Sphacelotoxin wahrscheinlich nicht gelöst, sondern durch das heisse Wasser wohl nur in feiner Vertheilung aufgeschwemmt ist. Bloss frisch gesammeltes Mutterkorn hat seine volle Wirksamkeit; dieselbe nimmt allmälig ab, und schon nach wenigen Monaten ist sie anscheinend vollständig verschwunden. Hieraus entspringt eine grosse Unsicherheit bei der Anwendung dieses Mittels, indem der gewünschte Erfolg das eine Mal ausbleibt, ein anderes Mal zugleich mit demselben Vergiftung eintritt, die schon nach einmaligen Gaben bedenklich werden kann.

Mit ähnlichen Verhältnissen hat man bei der vielfach geübten Anwendung des Mutterkorns gegen Blutungen zu rechnen. Hier kommen aber zu der durch die Beschaffenheit der Präparate bedingten Unsicherheit noch andere Momente hinzu, die den Erfolg zweifelhaft erscheinen lassen. Blutungen im Uterus werden in der bekannten Weise durch die Contractionen dieses Organs gestillt. An anderen Körpertheilen kann die Blutung unter dem Einfluss dieses Mittels nur durch eine Zusammenziehung der Gefässe zum Stehen kommen. Gelingt es wirklich, diese Gefässwirkung hervorzubringen, so ist mit dem Erfolg sicher auch die Gefahr da, ja es lässt sich annehmen, dass an einzelnen Organen sich leichter Gangrän entwickeln, als an anderen Blutstillung zu Stande kommen wird. Falls daher nach der Anwendung dieses Mittels Blutungen aufhören, so ist der Verdacht nicht ausgeschlossen, dass dabei andere Ursachen als die Wirkungen des Mutterkorns thätig gewesen sind.

Der letzte der genannten Mutterkornbestandtheile, die Ergotin- oder Sklerotinsäure, ist an Säugethieren wenig wirksam und bringt weder Vergiftungen noch Wehenverstärkung her-

vor. An Fröschen erzeugt sie eine eigenartige, interessante Lähmung des Rückenmarks.

1. **Secale cornutum**, Mutterkorn; der in der Ruheperiode seiner Entwicklung vom Roggen gesammelte Pilz Claviceps purpurea. Gepulvertes Mutterkorn soll nach Vorschrift der Pharmakopöe nur nach völliger Erschöpfung mit Aether zur Verwendung kommen. Gaben 0,3—1,0, $^1/_4$—$^1/_2$ stündlich, im wässrigen Aufguss.

2. Extractum Secalis cornuti, Mutterkornextract. Der in Weingeist unlösliche Antheil des wässrigen Extracts. Enthält nur Ergotinsäure und ist daher ganz werthlos. Gaben 0,1—0,5, täglich bis 2,0, in Lösung.

3. Extractum Secalis cornuti fluidum. Wie andere Fluidextracte aus 100 Mutterkorn auf 100 Extract dargestellt. Gaben 0,3—1,0.

## 29. Gruppe des Cannabinons.

Verschiedene aus den in Indien und anderen heissen Gegenden Asiens gesammelten Zweigspitzen von Cannabis sativa hergestellte Präparate dienen im Orient unter dem Namen Haschisch als weit verbreitete Genussmittel und werden in Europa noch gegenwärtig als Narcotica gebraucht. Dieser indische Hanf enthält neben sehr geringen Mengen der, wenigstens in einzelnen Sorten vorkommenden, strychninartig wirkenden Base Tetanocannabin (Hay, 1883) und dem in Bezug auf seine Wirkungen nicht näher charakterisirten, flüchtigen Alkaloïd Cannabinin (Siebold und Bradbury, 1881) als eigentlich wirksamen Bestandtheil eine amorphe, harzartige, bitterschmeckende Masse (Martius, 1855), die neuerdings unter dem Namen Cannabinon in den Handel gebracht wurde. Diese Substanz verursacht an Menschen in erster Linie Exaltationszustände der psychischen Funktionen, deren Symptome Verzückung, laute Fröhlichkeit, zuweilen auch gedrückte Stimmung, ferner Ideenflucht, Gesichts- und Gehörshallucinationen, Bewegungstrieb und Hallucinationen der Bewegung (Fliegen, Schwimmen, Reiten) sind. An Händen und Füssen stellt sich das Gefühl von Ameisenkriechen ein. Auf die Exaltation folgen Depressionszustände, und es tritt Schläfrigkeit und Schlaf ein. Nach grösseren Gaben (0,3 g) wurden bei Selbstversuchen hochgradige Pulsbeschleunigung, heftige Unruhe, Aufregung, Schwäche, Convulsionen mit Trismus, völlige Kraftlosigkeit, dann Schlaf und Erholung beobachtet (Buchheim und Kelterborn, 1859). Noch schwerere Vergiftungen sind aus Unkenntniss durch die therapeutische Anwendung des Cannabinons hervorgerufen worden, und zwar schon bei einer Gabe von 0,2 g.

Der Schlaf scheint in allen Fällen erst nach den Exaltationszuständen zu folgen. Von der Anwendung der Hanfpräparate als Schlafmittel ist daher nicht viel zu erwarten. Das sog. Cannabinum tannicum des Handels scheint ganz unwirksam zu sein.

Auf den Inselgruppen Polynesiens bereiten die Eingeborenen aus der, **Kawa** genannten, Wurzel von Macropiper methysticum in eigenthümlicher Weise durch Kauen ein Getränk, welches narkotisch berauschend wirkt und dort die gleiche Rolle spielt, wie die Coca in den Gegenden der südamerikanischen Cordillieren. Der wirksame Bestandtheil der Kawa, das Kawaïn oder Cavaïn, ist eine harzartige, stickstofffreie Masse, welche einen pfefferartigen Geschmack hat, auf welchen ein Gefühl von Taubsein und Unempfindlichkeit im Munde folgt, eine Wirkung, die auch am Auge hervorgerufen werden kann (Lewin, 1886). Nach der Resorption verursacht es hypnotische Zustände, Lähmungserscheinungen und Narkose (Lewin; Baldi, 1892).

Vom Lactucarium, dem eingetrockneten Milchsaft der Lactuca virosa, gilt noch heute der Ausspruch Cullen's (1772), dass die Erfolge dieses Mittels in der Heilkunst noch nicht sicher gestellt sind.

Die nachstehenden Präparate werden noch gegenwärtig in verschiedenen Ländern gebraucht.

*1. Extractum Cannabis indicae. Aus der Herba Cannabis indicae hergestelltes, dickes, grünes Extract. Gaben 0,05—0,10, 2—3 Mal täglich.

*2. Extractum Cannabis fluidum; 100 Extract werden aus 100 Hanf hergestellt.

*3. Tinctura Cannabis indicae. Hanfextract 1, Weingeist 19. Gaben 0,5—1,0.

*4. Lactucarium. Gaben 0,1—0,3.

## 30. Gruppe der Agaricinsäure.

Die Agaricinsäure, $C_{16}H_{30}O_5$, oder Agaricussäure ist in dem zuerst von de Haën (1768) als schweissverminderndes Mittel empfohlenen Lärchenschwamm, Polyporus officinalis, neben anderen Bestandtheilen enthalten und findet sich anscheinend auch in einer anderen, in Japan vorkommenden und dort Toboshi genannten Polyporusart (Inoko).

Die Agaricinsäure, welche im unreinen Zustande in der deutschen Pharmacopöe unter dem Namen Agaricin aufgeführt ist, bildet im reinen Zustande eine krystallinische, weisse, pulverige, in kaltem Wasser nur sehr wenig, leicht in Alkalien lösliche Masse, die keinen bitteren Geschmack hat.

Die freie und an Basen gebundene Säure wirkt local reizend und entzündungserregend. Daher verursacht der Staub des Lärchenschwammes Niesen, Husten und Reizungserscheinungen seitens des Auges. Nach ihrer subcutanen Injection entsteht Eiterung, nach der innerlichen Application bei Katzen und Hunden treten Erbrechen und Durchfälle auf, ohne dass andere, von der Resorption abhängige Erscheinungen wahrgenommen werden, selbst wenn die Gabe 1,0 g erreicht.

Bei subcutaner oder sicherer bei intravenöser Injection ihres Natriumsalzes wirkt die Agaricinsäure an Säugethieren in Gaben von 0,1 g für 1 kg Thier schwach narkotisirend auf das Grosshirn und erst stark erregend und dann lähmend auf verschiedene im verlängerten Mark und seiner Umgebung gelegene Functionsgebiete, namentlich auf die Respirations-, Gefässnerven- und Vaguscentren (Vergl. Hofmeister, 1888). Die wesentlichsten von diesen Wirkungen abhängigen Erscheinungen sind Schläfrigkeit und Müdigkeit, anfänglich verlangsamte und vertiefte, dann krampfartige, dyspnoïsche Athemzüge, erst krampfhafte Zuckungen, dann ausgesprochene Convulsionen und Steigerung des Blutdrucks mit nachfolgendem Absinken desselben. Der Tod wird durch die nachfolgende Lähmung der genannten Gebiete herbeigeführt. An Fröschen stellt sich nach Gaben von 25—50 mg von vorne herein allgemeine centrale Lähmung ein, und es erfolgt erst eine Abschwächung der Thätigkeit und zuletzt völliger Stillstand des Herzens.

Die Unterdrückung der Schweisssecretion durch die Agaricinsäure lässt sich experimentell an den Pfoten von Kätzchen nachweisen. Auf die Speichel- und Thränenabsonderung hat sie diesen Einfluss nicht. Das Mittel hebt aber nur den Einfluss der Nervenerregung auf die Schweissabsonderung auf während es das Pilocarpin nicht unwirksam zu machen vermag. An Fröschen, besonders an R. temporaria, wird die Hautsecretion unterdrückt. Die Wirkung auf die Schweissdrüsen tritt zuweilen erst einige Stunden nach der Verabreichung des Mittels ein.

An Menschen wird die Agaricinsäure oder das Agaricin in Gaben von 0,005—0,010 g zur Unterdrückung von Schweissen namentlich bei Phthisikern benutzt. Doch werden auch grössere Gaben der reinen Säure gut vertragen; selbst 0,05—0,1 g verursachen nur leichte, rasch vorübergehende Nausea (Hofmeister

und Kahler, 1888). Dass auch die Camphersäure schweissvermindernd wirkt, ist oben (S. 164) erwähnt.

**Agaricinum**, Agaricin, rohe Agaricinsäure. In Wasser schwer lösliches, weisses Pulver. Gaben 0,01—0,02—**0,1!**

---

## II. Locale nutritive Reizung (Aetzung) und Erregung verursachende organische Verbindungen.

Während bei den Nerven- und Muskelgiften die Wirkungen erst nach der Resorption, vom Blute aus, wie man zu sagen pflegt, zu Stande kommen, rufen zahlreiche Substanzen Veränderungen bloss an solchen Stellen des Körpers hervor, mit denen sie zunächst in directe Berührung kommen, also an der äusseren Haut und den Schleimhäuten der Respirations-, Verdauungs- und Harnorgane sowie an der Conjunctiva. Wie bei den Giften der vorigen Klasse sind diese Wirkungen meist molecularer Natur.

Eine Resorption solcher Stoffe ist zwar nicht ausgeschlossen, sie werden aber in Folge von Veränderungen, die sie vor oder nach der Aufnahme in das Blut erleiden, entweder unwirksam gemacht oder erfahren bei der Verbreitung im Organismus eine so grosse Vertheilung und Verdünnung, dass in den einzelnen Organen gleichzeitig nur geringe Mengen enthalten sind, die daher ohne Wirkung bleiben. Jedoch kann in den Ausscheidungsorganen wieder eine Concentration eintreten, und an ihnen eine ähnliche Veränderung wie an den ursprünglichen Applicationsstellen bedingt werden. Aus diesem Grunde erzeugt das im Organismus unveränderliche Cantharidin nicht nur an der Haut eine exsudative Entzündung, sondern verursacht auch entsprechende Veränderungen in den Nieren, wenn es nach der Resorption in grösserer Menge durch die letzteren ausgeschieden wird.

Die Wirkungen dieser Klasse von pharmakologischen Agentien bestehen in einer nutritiven Reizung (Aetzung) der betroffenen Gewebe, wodurch neben allen Graden entzündlicher Ernährungsstörungen auch functionelle Erregungen nervöser und muskulöser Gebilde bedingt werden. Viele aromatisch, bitter oder süss schmeckende und angenehm oder übel riechende Substanzen, die eigentlich Nervenmittel sind, verdanken ihre Bedeutung lediglich der localen Wirkung auf die Geruchs- und Geschmacksorgane und haben deshalb ebenfalls hier ihren Platz gefunden.

Bei Gemengen verschiedener Substanzen, die sich chemisch indifferent gegen einander verhalten, kann dennoch eine gegen-

seitige moleculare Einwirkung eintreten, so dass das Verhalten des einen oder des anderen der Bestandtheile sowohl bei der Resorption als auch den Geweben gegenüber durch die Gegenwart der übrigen Stoffe mehr oder weniger modificirt wird. In diesem Sinne giebt es entsprechend einer älteren Auffassung auch für die Wirkung sogenannte Corrigentia. Zu dieser Kategorie gehören vor allen Dingen die einhüllenden Mittel, welche im Munde, Magen und im Darmkanal in verschiedener Richtung eine grosse Rolle spielen und deshalb an die Spitze dieser Klasse von Arzneimitteln gestellt werden können.

Eine eigentliche pharmakologische Eintheilung der letzteren ist hier nicht durchführbar, weil man es in der Regel nicht mit chemisch reinen Verbindungen, sondern mit Droguen und deren Rohprodukten zu thun hat, in denen häufig verschiedenartig wirkende Bestandtheile enthalten sind. In manchen Fällen kennt man die letzteren noch gar nicht und ist daher auch nicht im Stande, sie einer bestimmten Gruppe zuzuweisen. Man muss sich daher vorläufig damit begnügen, den therapeutischen Zweck in den Vordergrund zu stellen und danach die Eintheilung vorzunehmen, obgleich die Terpentinöle und die Senföle sowie einzelne Kategorien von Abführmitteln auch pharmakologisch gut zu gruppiren sind.

## I. Einhüllende Mittel.

Gummi, Zucker, Pflanzenschleim und andere pharmakologisch indifferente Substanzen dienen bei der Herstellung von Pillen, Kügelchen (Granules), Plätzchen (Pastillen), Pulvern, Kapseln, Oblaten und ähnlichen Arzneiformen zur mechanischen Einhüllung der wirksamen Stoffe. Aber abgesehen davon haben die in Wasser löslichen oder quellbaren colloïden Pflanzenbestandtheile, wie Gummi, Schleim, Stärkekleister, Dextrin, die man allenfalls zu einer Gruppe des Gummis vereinigen könnte, noch eine besondere Bedeutung als einhüllende Mittel. Sie vermögen vor allen Dingen den scharfen, namentlich sauren Geschmack vieler Substanzen zu mildern, gleichsam einzuhüllen, obgleich sie selber ganz geschmacklos sind. Bei gleichem Säuregehalt schmeckt eine Flüssigkeit, z. B. Limonade, weit weniger sauer, wenn sie diese colloïden Körper enthält, als ohne dieselben, wovon man sich durch einen einfachen Versuch mit Gummilösung oder Stärkekleister und Weinsäure leicht überzeugen kann.

Eine grosse Rolle spielen in dieser Beziehung die mit dem Namen Pectinstoffe bezeichneten colloïden Substanzen der Obstarten und Früchte. Der saure Geschmack der letzteren

hängt nicht bloss von der Säuremenge und dem Zuckergehalt, sondern im Wesentlichen von dem Verhältniss der ersteren zur Quantität des Gummis und der Pectinstoffe ab. In der Himbeere findet sich auf die Gewichtseinheit Säure weniger Zucker, als in der Johannisbeere; sie enthält aber 13 Mal soviel von jenen colloïden Bestandtheilen als die letztere (Fresenius), die deshalb sauer schmeckt, während jene eine süsse Frucht ist.

Aehnlichen Verhältnissen begegnet man beim Bier. Das letztere schmeckt unter sonst gleichen Bedingungen, d. h. bei gleichem Gehalt an Alkohol und Hopfenbestandtheilen, weniger wässrig und weniger bitter, wenn es grössere Mengen colloïden Extracts enthält.

Dass diese eigenthümliche einhüllende Wirkung colloïder Stoffe sich auch bis in den Magen und Darm hinein erstreckt, ist in Betreff der Empfindungen unzweifelhaft. Sehr anschaulich spricht dafür die Beobachtung von H. Quincke (1889), dass ein Knabe von 16 Jahren, mit vollständigem Oesophagusverschluss und künstlicher Magenfistel, warme in den Magen eingegossene Milch „weich und sanft," gleiche Mengen warmen Wassers dagegen „schwer und hart" empfand. Ob auch der reizende Einfluss scharfer und ätzender Agentien auf die Schleimhaut durch colloïde Stoffe abgeschwächt wird, lässt sich vorläufig zwar nicht direct beweisen, erscheint aber wahrscheinlich. Ferner kann man mit genügender Sicherheit annehmen, dass alle unverdaulichen colloïden Substanzen, namentlich Gummi und Pflanzenschleim, nicht nur selber längere Zeit im Verdauungskanal verweilen, sondern auch die Resorption anderer Stoffe zu verzögern im Stande sind. In Folge dessen können die Nahrungsmittel, wenn sie zu lange im Magen und Darmkanal zurückgehalten werden, Gährungen und abnorme Zersetzungen erleiden und zu Gesundheitsstörungen Veranlassung geben. Die Schwerverdaulichkeit mancher Gemüse und Früchte, die Schädlichkeit der Kunstweine, der sogenannte „schwere" Charakter der consistenten Biere, sind zum grossen Theil auf solche Verhältnisse zurückzuführen.

Zur Herstellung von Kunstwein und zur Verbesserung von Traubenwein dient nicht selten der rohe, aus Stärke oder direct aus Kartoffeln hergestellte Traubenzucker (Dextrose). Man hält solche Weine im Allgemeinen mit Recht für gesundheitsschädlich und hat sich Mühe gegeben, in dem Kartoffelzucker giftige Substanzen nachzuweisen. Das ist allerdings nicht gelungen. Allein dieser Zucker enthält häufig bedeutende Mengen aus den Kartoffeln stammender, gummiartiger, zum Theil unverdaulicher

und schwer resorbirbarer Stoffe, die in der oben angegebenen Weise bei fortgesetztem und namentlich übermässigem Genuss solcher Kunstweine allmälig die Functionen der Verdauungsorgane gründlich ruiniren.

Man kann aber diesen Einfluss des Gummis, Pflanzenschleims und ähnlicher Colloïde auf die Resorption anderer Substanzen mit Vortheil bei der Herstellung solcher Arzneiformen benutzen, deren wirksame Bestandtheile in den Darm überzugehen bestimmt sind, aber schon im Magen leicht resorbirt werden. Zu ihnen gehören vorzugsweise die Gerbsäuren und das Opium, die daher bei Darmkatarrhen gern mit schleimigen Abkochungen oder in Form der rohen Pflanzenextracte gegeben werden.

Auch die Bevorzugung anderer Extracte gegenüber den in ihnen enthaltenen reinen, wirksamen Bestandtheilen bei der Behandlung von Darmkrankheiten, z. B. die Wahl des Opiums statt des Morphins, des Belladonna- und Krähenaugenextracts statt des Atropins und Strychnins, kann darin ihre Erklärung finden, dass die colloïden Antheile solcher Extracte den Uebergang der Arzneistoffe in den Darm begünstigen.

I. Folgende Präparate und Droguen werden ihrer **colloïden Bestandtheile** wegen in dem erwähnten Sinne hauptsächlich zur Aufnahme von Arzneistoffen verwendet, welche auf den Darm wirken sollen.

1. **Mucilago Salep**, Salepschleim. Wie Stärkekleister aus 1 Saleppulver auf 100 Wasser bereitet.

2. **Amylum tritici**, Weizenstärke. In Form von Stärkeschleim oder Stärkekleister, 1:15, wie Salepschleim angewendet.

3. **Mucilago Gummi arabici**, Gummischleim. Gummi 1, Wasser 2.

4. **Emulsiones**, Emulsionen. Sie sind dazu bestimmt, mit Hilfe colloïder Stoffe in Wasser unlösliche, fett- oder harzartige Stoffe in feiner Vertheilung suspendirt zu erhalten. Emulsionirbare Substanz (z. B. Oel, Campher) 2, Gummi arab. 1, Wasser 17. Samenemulsionen, aus 1 Thl. Samen (Mohn- und Hanfsamen, süsse Mandeln) auf 10 Thl. Colatur. Die Emulsionirung wird durch die colloïden Bestandtheile der Samen vermittelt.

5. Tubera Salep; die Wurzelknollen verschiedener Orchis-Arten und anderer Orchideen. Sie enthalten neben Stärke viel Pflanzenschleim.

6. Gummi arabicum, arabisches Gummi; von verschiedenen Acacia-Arten. Besteht im Wesentlichen aus einer Calciumverbindung der Arabinsäure.

7. Tragacantha, Traganth; der eingetrocknete Schleim zahlreicher Astragalus-Arten. Besteht aus dem in Wasser quellbaren, aber nicht löslichen, neutralen Bassorin. Wie Salep und arab. Gummi angewendet.

8. Carragen, irländisches Moos; von Chondrus crispus und Gigartina mammillosa. Enthält einen eigenartigen Schleim.

9. Lichen islandicus, isländisches Moos; der ganze Thallus von Cetraria islandica. Enthält ein amylonähnliches Kohlehydrat, das Lichenen.

Diese beiden Flechten wurden früher für specifische Nährmittel in Krankheiten gehalten und in Form von Gallerten, Gelatina Carrageen (1:10 Gelatine) und Gelatina Lichenis islandici (1:10 Gelatine) angewendet. Doch haben sie, wie die Gummiarten, nur die Bedeutung einhüllender Mittel.

10. Amygdalae dulces, süsse Mandeln; dienen zur Herstellung der Mandelemulsionen: Mandelmilch.

II. Als Einhüllungsmittel bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen dient häufig das **Süssholz und der Süssholzsaft.** Sie enthalten ein eigenartiges, süssschmeckendes, amorphes, quellbares Glykosid, die Glycyrrhizinsäure, welche in grösseren Mengen abführend wirkt.

1. **Radix Liquiritiae**, Süssholz; von der russischen Form der Glycyrrhiza glabra.

2. **Succus Liquiritiae depuratus**, gereinigter Süssholzsaft. Durch Extraction des rohen Süssholzsaftes (Lakriz) mit Wasser und Eindampfen der klaren Lösung bereitet.

3. Succus Liquiritiae, roher Süssholzsaft, Lakriz. Wässriges, durch Auskochen des Süssholzes bereitetes festes Extract.

4. Syrupus Liquiritiae; enthält auf 100 Thl. das wässrig-ammoniakalische Extract von 20 Thl. Süssholz.

5. Pulvis gummosus. Süssholz 2, arab. Gummi 3, Zucker 1. Als Einhüllungsmittel für pulverförmige Arzneistoffe.

III. Die folgenden Droguen enthalten **Pflanzenschleim** und dienen in Form von Abkochungen, Theeaufgüssen und in Substanz zur Herstellung von Expectorantien, Brustthee und erweichenden Umschlägen.

1. **Radix Althaeae**, Eibischwurzel; von Althaea officinalis.

2. **Syrupus Althaeae.** Eibischwurzel 2, Weingeist 1, Zucker 60 auf 100 Syrup.

3. Folia Malvae und 4. Flores Malvae; von Malva vulgaris und M. silvestris. 5. Flores Verbasci, Wollblumen; die Blumenkronen von Verbascum phlomoïdes. 6. Folia Farfarae, Huflattichblätter; von Tussilago farfara.

## II. Specifische Geruchs- und Geschmacksmittel.

Zu den Mitteln, durch welche man in methodischer Weise Geruchs- und Geschmacksempfindungen hervorruft, gehören hauptsächlich die Zuckerarten und ätherischen Oele. Bei der Anwendung kommt es entweder bloss auf die angenehmen Empfindungen — Wohlgeschmack und Wohlgeruch — an, oder man

sucht durch die specifische Erregung dieser Sinne auf reflectorischem Wege entferntere Gebiete, namentlich das Centralnervensystem, zu beeinflussen.

a) **Genussmittel und Geschmackscorrigentien.** Wohlschmeckende und angenehm riechende Pflanzenbestandtheile und in neuester Zeit auch Produkte der chemischen Industrie gebraucht man einerseits zur Verbesserung des Geschmacks und Geruchs schlecht schmeckender und übelriechender Arzneien (Geschmackscorrigentien) und andererseits zur Herstellung von erfrischenden Getränken und anderen Genussmitteln. Es kommt dabei wenig oder gar nicht auf eine besondere Wirkung der einzelnen Bestandtheile, sondern lediglich auf den Genuss an, den sie Gesunden und Kranken bereiten. Die Limonaden, welche aus Zucker und Säuren oder sauren Fruchtsäften hergestellt werden, sind passende Mittel, um dem Organismus kühles Wasser in grösseren Mengen in angenehmer Form zuzuführen. Sie hätten keine andere Bedeutung als jede indifferente, wässrige Flüssigkeit, wenn man sie statt durch den Mund, in Form eines Klystiers appliciren wollte.

Auch bei der Anwendung des Zuckers in diesem Sinne kommt nicht seine Bedeutung als Nahrungsmittel, sondern nur der süsse Geschmack in Betracht. Daher können auch andere süss schmeckende Dinge hierher gerechnet werden. Zu diesen gehört eine, Saccharin genannte, schwefelhaltige, aromatische Amidosäure, die im freien Zustande und in Form ihrer in Wasser sehr leicht löslichen Alkalisalze einen ausserordentlich süssen, aber von dem des Rohrzuckers etwas verschiedenen Geschmack hat. Das Saccharin ist im gewöhnlichen Sinne nicht giftig, hat aber antiseptische Eigenschaften und soll den Eintritt der ammoniakalischen Gährung des Harns verzögern, mit dem es unverändert ausgeschieden wird (Aducco und U. Mosso, 1886). Man hat es in neuester Zeit als Ersatz des Zuckers zur Versüssung der für Diabetiker bestimmten Speisen und als Geschmackscorrigens empfohlen. Ob es auch bei lange andauerndem Gebrauch ganz unschädlich ist, lässt sich trotz der darüber ausgeführten Versuche an Thieren vorläufig noch nicht entscheiden. Doch ist es mindestens nicht unbedenklich, derartige im Organismus unveränderliche Substanzen längere Zeit hindurch öfters zu gebrauchen, weil sie bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese allmälig krank machen könnten.

Nicht nur süsse und saure, sondern auch aromatisch und bitter schmeckende Substanzen können in der verschiedensten Combination zur Herstellung von Genussmitteln für Kranke benutzt werden. Es ist keine undankbare Aufgabe des Arztes, dieser Seite der Krankenbehandlung eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ein zweckmässig gewähltes Genussmittel ist zuweilen grössere Dienste zu leisten im Stande, als manches viel gepriesene Recept.

Zu dieser Kategorie von therapeutischen Agentien gehören ausser den folgenden Präparaten auch die weiter unten aufgeführten Gewürze, verschiedene ätherische Oele, namentlich die der Citrusarten, eine Anzahl organischer Säuren, das Fleischextract, der Wein und die coffeïnhaltigen Genussmittel, bei deren Gebrauch es nicht immer auf die specifischen Wirkungen der betreffenden Bestandtheile ankommt.

Es giebt auch Substanzen, welche durch eine locale Wirkung im Munde bestimmte Geschmacksempfindungen unterdrücken oder abstumpfen, andere dagegen unbeeinflusst lassen. So hört nach dem Kauen der Blätter einer afrikanischen Schlingpflanze, der Gymnema silvestris, die Geschmacksempfindung für süsse und bittere Stoffe auf, während sie für salzige und saure fortbesteht. Die Wirkung hängt von einer Säure, der Gymnemasäure, ab (Edgeworth, Berthold, 1887).

1. **Saccharum**, Zucker, Rohrzucker. 2. **Elaeosacchara**, Oelzucker; 1 Tropfen eines ätherischen Oels (Citronen-, Pfefferminzöl) auf 2 g gepulverten Zucker. 3. Saccharum Lactis, Milchzucker; in 7 Thl. Wasser löslich. 4. **Syrupus simplex**, weisser Syrup; enthält 60 % Zucker. 5. **Syrupus Rubi Idaei**, Himbeersyrup. 6. Syrupus Cerasorum, Kirschensyrup. 7. Syrupus Amygdalarum, Mandelsyrup. Auf 100 Thl. Syrup werden 15 Thl. süsse und 3 Thl. bittere Mandeln verwendet.

8. **Folia Menthae piperitae**, Pfefferminze; von Mentha piperita. Wird auch als Theespecies zu 4—12 g auf 2 Tassen Thee gebraucht. 9. **Oleum Menthae piperitae.** Das ätherische, eigenartig riechende Oel der Pfefferminze besteht aus einem Terpen und dem campherartigen Menthol. 10. **Spiritus Menthae piperitae.** Pfefferminzöl 1, Weingeist 9. 11. **Rotulae Menthae piperitae**, Pfefferminzplätzchen; 1,0 Pfefferminzöl auf 200,0 Zuckerplätzchen. 12. Aqua Menthae piperitae, 1 Thl. Pfefferminzblätter auf 10 Thl. wässrigen Destillats. Schwach trübe Flüssigkeit. 13. Syrupus Menthae. Pfefferminzblätter 10, Weingeist 5, Wasser 50, Zucker 60 auf 100 Syrup.

14. Mel depuratum, gereinigter Honig. 15. Mel rosatum, Rosenhonig; aus gereinigtem Honig und Rosenblättern. 16. Flores rosae, die Blumenblätter der Rosa centifolia. 17. Oleum Rosae, das ätherische

Oel der Rosen. 18. Aqua Rosae; 1 Tropfen Rosenöl auf 1 Liter Wasser. 19. Fructus Vanillae; von Vanilla planifolia. Der riechende Bestandtheil ist das auch künstlich dargestellte Vanillin.

b) **Theespecies.** Sie sind eine besondere Art von geschmackverbessernden Mitteln. Es kommt öfters vor, dass dem Organismus grössere Quantitäten warmen Wassers zugeführt werden müssen, z. B. um die Bedingungen der Schweissbildung oder in krampfartigen Zuständen eine allgemeine Erschlaffung herbeizuführen. Da aber das reine warme Wasser leicht Uebelkeit und sogar Erbrechen erregt, so setzt man demselben aromatisch schmeckende und wohlriechende Blüthen, Früchte und Kräuter, die sogenannten Theespecies, zu, wodurch ein solcher Aufguss sogar zu einem angenehmen Genussmittel werden kann. Besondere Wirkungen der geringen Mengen ätherischer Oele, die in solchen Droguen enthalten sind, kommen dabei kaum in Betracht. Ausser den nachstehenden lassen sich noch zahlreiche andere Pflanzenproducte zur Herstellung solcher Theeaufgüsse verwenden.

1. **Flores Sambuci**, Hollunder- oder Fliederblüthen; von Sambucus nigra; 5—15 g auf 2 Tassen Theeaufguss. 2. **Flores Tiliae**, Lindenblüthen; von Tilia parvifolia und T. grandifolia; 5—15 g auf 2 Tassen. 3. **Folia Salviae**, Salbeiblätter; von Salvia officinalis; 4—12 g auf 2 Tassen. Sie werden vorzugsweise als Zusatz zu adstringirenden Gurgelwässern gebraucht. Dabei kommt auch ihr Gerbsäuregehalt in Betracht. Das ätherische Oel enthält ein Terpen, gewöhnlichen Campher und das mit diesem isomere Salviol. 4. **Flores Chamomillae**, Kamillen; von Matricaria Chamomilla; 4—8 g auf 2—3 Tassen Theeaufguss. Das blau gefärbte, verschiedene Bestandtheile enthaltende ätherische Kamillenöl kommt auch wegen der Wirkung auf den Magen in Betracht. 5. **Species pectorales**, Brustthee. Eibischwurzel 8, Süssholz 3, Veilchenwurzel 1, Huflattigblätter 4, Wollblumen 2, Anis 2; 5—10 g auf 2—3 Tassen Theeaufguss.

c) **Riechmittel.** Zahlreiche flüchtige Substanzen werden als Riechmittel verwendet, nicht bloss um als Wohlgerüche dem Genusse zu dienen, sondern auch um von der Nasenschleimhaut aus reflectorische Einwirkungen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark auszuüben. Einem solchen Vorgang verdankt bekanntlich das Niesen seine Entstehung.

Die specifisch riechenden Substanzen — ätherische Oele, Schwefelkohlenstoff — erzeugen in Versuchen an Kaninchen bei durchschnittenem Trigeminus durch Vermittelung des Olfactorius

Verlangsamung der Athmung oder Stillstand in Exspiration (Gourewitsch und Luchsinger, 1883). Bei der durch scharfe Dämpfe, Gase und Gasgemische erzeugten Reizung der Nasenschleimhaut tritt dagegen ein Reflex in der Bahn des Trigeminus in Wirksamkeit, der sich in der Athmung stets durch einen mit gleichzeitigem Verschluss der Stimmritze einhergehenden Exspirationskrampf, im Kreislauf durch Verlangsamung der Herzschläge in Folge centraler Erregung der Hemmungsfasern und durch gleichzeitiges Steigen des arteriellen Blutdrucks äussert (Hering und Kratschmer, 1870). Die Verlangsamung oder ein Stillstand der Herzcontractionen ist öfters beim Beginn der Chloroformathmung (Dogiel, 1866; Holmgreen, 1867) oder bei der Einwirkung anderer reizender Substanzen auf die Nasenschleimhaut (Krishaber, 1869; Marey und François-Franck, 1876) beobachtet worden. Auf einer solchen reflectorischen Erregung des verlängerten Marks beruht der Nutzen der Riechmittel bei Ohnmachten, in asphyctischen und anderen Zuständen.

Man wählt für diesen Zweck nicht die rein specifisch riechenden Substanzen, sondern solche flüchtige Verbindungen, welche zugleich oder ausschliesslich eine stärkere sensible Reizung hervorbringen. Flüchtige Fettsäuren, besonders die Ameisen- und Essigsäure, Ammoniak, Senföl in grosser Verdünnung, verschiedene Aetherarten eignen sich dazu am besten. Als Volksmittel dienen die beim Verbrennen von Federn und beim Glimmen einer Kerze auftretenden Producte, unter denen sich im letzteren Falle das reizende und übelriechende Acroleïn findet.

d) **Uebelriechende Substanzen als Nervenmittel.** Manche specifisch unangenehm riechende Pflanzenbestandtheile finden bei allgemein gesteigerter sensibler und motorischer Empfindlichkeit des Nervensystems, insbesondere in hysterischen Zuständen, eine ausgedehntere Anwendung. Es sind dies namentlich der Asant und die Baldrianwurzel. Da sich in ihnen eigenartig wirkende Bestandtheile nicht nachweisen lassen, so ist man zu der Annahme gezwungen, dass die wohl nicht zu bezweifelnden heilsamen Folgen mit dem für nervenfeste Menschen üblen Geruch im Zusammenhang stehen und lediglich auf reflectorischem Wege zu Stande kommen. Der eigenthümliche Einfluss des Baldriangeruchs auf das psychische Verhalten der Katzen spricht für die Möglichkeit einer solchen specifischen reflectorischen Einwirkung.

Das flüssige Borneol des Baldrianöls, welches durch Oxydation in gewöhnlichen Campher übergeht, scheint in grossen Gaben wie der letztere zu wirken und könnte in ähnlichen Fällen von Nutzen sein.

1. **Asa foetida**, Asant; das Gummiharz von Ferula-(Peucedanum)-Arten des westlichen Hochasiens, besonders von Ferula Scorodosma und F. Narthex. Der eigenartig widerlich riechende Bestandtheil ist ein Gemenge von zwei schwefelhaltigen, ätherischen Oelen. Die Asantbestandtheile verhielten sich bei Selbstversuchen völlig indifferent (Buchheim und Semmer, 1859).

Die Aqua foetida antihysterica, Prager- oder Stinktropfen, enthält Asant, Baldrian, Castoreum u. a.

2. **Radix Valerianae**, Baldrianwurzel; von Valeriana officinalis. Das ätherische Oel enthält neben Baldriansäure, welche allein den eigenthümlichen Geruch zu bedingen scheint, verschiedene Verbindungen der Campherreihe, und zwar flüssiges Borneol und einen Aether und Ester desselben. 3. **Tinctura Valerianae.** Baldrianwurzel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen. 4. Tinctura Valerianae aetherea. Baldrianwurzel 1, Aetherweingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen.

## III. Aromatisch und bitter schmeckende Magenmittel.

Man schreibt seit den ältesten Zeiten vielen aromatisch und bitter schmeckenden Substanzen des Pflanzenreichs einen wohlthätigen Einfluss auf die Magen- und wohl auch auf die Darmfunctionen zu. Da die Bezeichnung aromatisch und bitter, die sich bloss auf den Geschmack bezieht, zugleich auch zur Charakterisirung der therapeutischen Bedeutung dieser Stoffe dient, so deutet schon dieser Sprachgebrauch darauf hin, dass man von ihrer Wirkung auf den Magen noch wenig weiss. In der That lässt sich mit einiger Sicherheit nur angeben, dass durch solche Mittel leichtere katarrhalische Erkrankungen der Magenschleimhaut und gewisse functionelle Störungen, wie Dyspepsien, denen keine tieferen anatomischen Veränderungen zu Grunde liegen, gelegentlich beseitigt, und lästige Empfindungen in den Verdauungsorganen häufig zum Schwinden gebracht werden. Deshalb sind derartige Mittel den meisten Kranken dieser Kategorie angenehm, und sie setzen in der Regel ein grosses Vertrauen auf dieselben.

Gewisse Substanzen, wie die, welche als Gewürze im Gebrauch sind, veranlassen eine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut. Es ist von vorne herein nicht unwahrscheinlich, dass dadurch die während der Verdauung eintretende Hyperämie

verstärkt, und die Bildung der Verdauungssäfte begünstigt wird. Doch haben die über die Secretion des Magensaftes und speciell der Salzsäure ausgeführten Versuche bisher keine constanten und klar zu übersehenden Resultate geliefert. Sicherer sind die Ergebnisse hinsichtlich der Pankreassecretiou, die nach den Versuchen von Gottlieb (1894) durch alle örtlich reizenden Stoffe, wie namentlich Senf und Pfeffer, aber auch durch Säuren und Alkalien hauptsächlich von der Duodenalschleimhaut aus an Kaninchen eine erhebliche Steigerung erfährt. Verdauungsversuche an Hunden, denen durch eine Magenfistel in dünne Säckchen eingenähte Eiweissstücke theils für sich theils mit den betreffenden Arzneimitteln in den Magen gebracht wurden, ergaben, dass Salicin, Wermuthharz, Chinin, Pfeffer, Senf, Kochsalz und andere Stoffe die Eiweissverdauung nicht befördern, sondern constant ein wenig vermindern (Buchheim und Engel, 1849; Buchheim und Schrenck, 1849). Dabei kann es sich um eine antifermentative Wirkung gehandelt haben, durch welche die Lösung des Eiweisses in ähnlicher Weise beeinträchtigt wurde, wie es bei einzelnen dieser Substanzen in Bezug auf die Alkoholgährung festgestellt ist (Buchheim und Engel). Auf die von L. Wolfberg (1880) gefundene sehr geringe Beschleunigung der Lösung des Fibrins unter dem Einfluss kleiner Chininmengen bei künstlichen Verdauungsversuchen ist kein Gewicht zu legen.

Während der Verdauung besorgen die Leukocythen den Transport mindestens eines beträchtlichen Theils der Eiweissstoffe und Peptone aus der Darmwand in den Kreislauf (Hofmeister). Die verschiedensten Reizmittel, namentlich alkoholische Tincturen (Hirt, 1856), ätherische Oele (Binz, 1875) und Bitterstoffe (Pohl, 1888) verursachen vom Verdauungskanal aus eine Vermehrung der im Blute kreisenden Leukocythen. Diese werden anscheinend mobiler gemacht, und es kann dadurch vielleicht jener Transport der stickstoffhaltigen Nährstoffe begünstigt werden.

Es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass derartige Substanzen auch im Magen antiseptisch wirken und in krankhaften Zuständen zuweilen abnorme Zersetzungen und Gährungen des Mageninhalts verhindern, ohne die Eiweissverdauung zu stören.

Wenn man diese Möglichkeit zulässt und die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, dass eine gelinde Reizung der Magenschleimhaut vielleicht nicht den normalen, auf seiner Höhe be-

findlichen Verdauungsvorgang zu beschleunigen im Stande ist, ihn aber zu verstärken oder anzuregen und wieder in Gang zu bringen vermag, sobald derselbe in Folge von leichteren Erkrankungen und durch Ueberreizung der Magenschleimhaut nach einem Uebermass im Essen und Trinken darniederliegt, so hat man in dieser Art der Wirkung der aromatischen und gewürzhaften Substanzen eine genügende Erklärung für die heilsamen Folgen, die man zuweilen nach ihrem Gebrauch bei der Behandlung der erwähnten Zustände des Magens beobachtet. Dass auch die Bewegungen des letzteren bei einer allgemeinen mässigen Reizung seiner Schleimhaut eine Verstärkung erfahren, und dass dadurch ebenfalls ein günstiger Einfluss auf die Verdauung ausgeübt wird, kann zwar vermuthet, aber vorläufig nicht erwiesen werden. Die Droguen, welche reichliche Mengen ätherischer Oele enthalten, werden zur Anregung der Darmbewegungen benutzt, um bei Koliken die angesammelten Gase zu entfernen.

Eine stärkere, mit Hyperämie verbundene Reizung der Magenschleimhaut, wie sie z. B. durch Senföl und Pfeffer hervorgerufen wird, befördert bedeutend die Resorption von Pepton und Zucker im Magen (Brandl, 1893).

Es ist sehr schwer nach rationellen Grundsätzen eine Uebersicht der zahlreichen Droguen und ihrer Präparate zu geben, die sich in der Pharmakopöe noch jetzt finden und zu der Kategorie der Magenmittel gerechnet werden können. Vieles davon ist ganz veraltet, anderes völlig überflüssig, weil der gleiche Zweck sich zwar durch eine grosse Anzahl dieser Mittel erreichen lässt, dazu aber schon wenige derselben ausreichen. Man hat sich bei der Herstellung der Pharmakopöe offenbar nur deshalb gescheut, diese langen Reihen von Kräutern, Blüthen, Früchten und Wurzeln, die meist nur der Apotheker zu sehen bekommt, noch mehr zu lichten, weil man einerseits den Gedanken an die Möglichkeit einer noch zu entdeckenden specifischen Wirkung nicht aufgegeben hat und andererseits die alten Tincturen für besonders zweckmässig hält, in denen die Zahl solcher Bestandtheile eine recht grosse ist.

a) **Aromatische Gewürze und gewürzhafte Magenmittel.** Es sind im Wesentlichen ätherische Oele, denen die verschiedenen nachstehenden Droguen und die aus ihnen bereiteten Präparate ihre Bedeutung als Geschmacksmittel und Gewürze verdanken. Sie werden hauptsächlich als Zusatz zu anderen Arzneien verwendet.

Die den **Citrusarten** entstammenden Droguen enthalten neben den der Klasse der Terpene angehörenden ätherischen Oelen

auch aromatische und bittere Stoffe, wie das Limonin und Aurantiin.

1. Cortex Citri fructus, Citronenschalen; von Citrus Limonum. 2. Oleum citri; aus den frischen Citronenschalen ohne Destillation gewonnenes ätherisches Oel. 3. Cortex Aurantii fructus, Pomeranzenschalen; von den ausgewachsenen Früchten von Citrus vulgaris.

4. **Tinctura Aurantii.** Pomeranzenschalen 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen.

5. **Syrupus Aurantii.** Pomeranzenschalen 5, Zucker 60 auf 100 Syrup.

6. Fructus Aurantii immaturi, unreife Pomeranzen; enthalten in reichlicher Menge einen Bitterstoff und können daher auch den bitteren Mitteln angereiht werden.

Der **Kümmel, Fenchel** und **Anis** sind Samen von Umbelliferen und enthalten ebenfalls meist zu den Terpenen gehörende ätherische Oele. Sie wurden früher mit Vorliebe als sog. Carminativa zur Abtreibung von Darmgasen gebraucht.

7. Fructus Carvi, Kümmel; von Carum Carvi. 8. Oleum Carvi, ätherisches Kümmelöl.

9. **Fructus Foeniculi**, Fenchel; von Foeniculum capillaceum. 10. Oleum Foeniculi, ätherisches Fenchelöl. 11. Aqua Foeniculi; etwas trübes, wässriges Destillat (30) des Fenchels (1).

12. Fructus Anisi, Anis; von Pimpinella Anisum. 13. Oleum Anisi, Anisöl; besteht aus flüssigem und festem Anethol (Aniscampher).

Der **Zimmt** enthält ein ätherisches Oel, welches im Wesentlichen aus dem eigenartig riechenden und brennend schmeckenden Zimmtaldehyd besteht. Die Präparate haben hauptsächlich die Bedeutung von Geschmacksmitteln.

14. Cortex Cinnamomi, chinesischer Zimmt; von Cinnamomumarten Südchinas. 15. Oleum Cinnamomi, ätherisches Zimmtöl. 16. Aqua Cinnamomi. Zimmt 1, Weingeist 1 auf 10 wässriges Destillat. 17. Syrupus Cinnamomi; aus Zimmt, Zimmtwasser und Zucker hergestellt. 18. Tinctura Cinnamomi. Zimmt 1, Weingeist 5.

Das in den **Gewürznelken** vorkommende Nelkenöl besteht aus Eugenol und einem Terpen und wirkt heftig reizend an allen Applicationsstellen.

19. Caryophylli, Gewürznelken; die nicht geöffneten Blüthen von Eugenia caryophyllata (Caryophyllus aromaticus). 20. Oleum Caryophyllorum, Nelkenöl; ursprünglich farblos, an der Luft bald braun werdend. Ein ähnliches Oel enthält der Nelkenpfeffer oder Piment.

Die **Muskatnüsse** sind ziemlich stark giftig. Der wirksame Bestandtheil zersetzt sich leicht, anscheinend unter Bildung von ätherischem Oel. Das Muskatnussöl bildet ein Gemenge zur Klasse

der Terpene und Campherarten gehörender Verbindungen. Das Muskatblüthenöl (Macisöl) ist ähnlich zusammengesezt.

21. Semen Myristicae, Nuces Moschatae, Muskatnüsse; von Myristica fragrans. 22. Oleum Macidis, Muskatblüthenöl; das ätherische Oel des Samenmantels der Myristica fragrans.

Die **Kalmuspräparate** wurden früher bei Verdauungsschwäche sehr gerühmt, fanden aber auch in Form von Bädern als gelinde Hautreizmittel vielfache Verwendung.

23. Rhizoma Calami, Kalmuswurzel; von Acorus Calamus. Neben dem ätherischen Oel findet sich in ihr das bitter und aromatisch schmeckende, harzartige, stickstoffhaltige Glykosid Acorin. 24. Extractum Calami; aus der Wurzel mit Wasser und Weingeist ausgezogen. Gaben 0,3—0,8. 25. **Tinctura Calami.** Kalmuswurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen. 26. Oleum Calami, ätherisches Kalmusöl; besteht aus zwei Terpenen, von denen das eine nur einen geringen Antheil bildet.

b) **Scharf schmeckende Küchen- und Arzneigewürze.** Sie enthalten theils ätherische Oele, theils anderartige, brennend oder scharf schmeckende, zum Theil noch wenig bekannte Bestandtheile. Von den unten aufgeführten Droguen entstammen die vier erstgenannten den Zingiberaceen, die drei übrigen den Umbelliferen. Ihnen schliessen sich noch mancherlei andere scharfe Gewürze an, darunter besonders der schwarze und der weisse Pfeffer, welche neben Piperin das brennend scharf schmeckende, harzartige Chavicin (Buchheim, 1876) enthalten. Ausser der Reizung und Erregung der Magenschleimhaut bei innerlichem Gebrauch schrieb man insbesondere dem Ingwer und Pfeffer auch allgemeine „erhitzende“ Wirkungen zu.

Auch das in der Cotorinde vorkommende, in neuerer Zeit gegen chronische Durchfälle zuweilen mit Erfolg angewendete **Cotoïn**, $C_{14}H_{12}O_4$ (Hesse, 1894), hat einen beissend scharfen Geschmack. Es ist eine stickstofffreie, in Wasser wenig, leicht in Alkalien lösliche, neutrale Substanz, die bei der Einspritzung der alkalischen Lösung in das Blut an Thieren Hyperämie des Darms und gesteigerte Temperatur in der Bauchhöhle und im Rectum hervorruft. Die Erweiterung der Darmgefässe befördert den Blutstrom in denselben und begünstigt hierdurch bei chronischen Darmkatarrhen vermuthlich Ernährung und Restitution der erkrankten Darmepithelien (Albertoni, 1882). Bei hyperämischen Zuständen ist das Cotoïn dagegen contraindicirt. Aehnlich verhält sich das in der Paracotorinde enthaltene Paracotoïn.

1. Fructus Cardamomi, malabarische Cardamomen; von Elettaria Cardamomum. Enthalten ein brennend gewürzhaft schmeckendes ätherisches Oel.

2. Rhizoma Zingiberis, Ingwer; von Zingiber officinale. Enthält ein ätherisches Oel, welches zu den Terpenen gehört, und eine bitter und scharf schmeckende Substanz, das Gingerol (Cardol?). 3. Tinctura Zingiberis. Ingwer 1, verd. Weingeist 5.

4. Rhizoma Zedoariae, Zitwerwurzel; von Curcuma Zedoaria (C. Zerumbet). Schmeckt bitterlich und brennend. Das ätherische Zitweröl hat einen campherartigen Geruch.

5. Rhizoma Galangae, Galgant; von Alpinia officinarum. Das ätherische Oel hat einen brennend scharfen Geschmack. Die krystallisirbaren, gelb gefärbten Bestandtheile Kämpferid, Galangin und Alpinin scheinen völlig unwirksam zu sein.

6. **Tinctura aromatica.** Zimmt 5, Ingwer 2, Galgantwurzel 1, Gewürznelken 1, Cardamomen 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20—60 Tropfen.

7. Radix Angelicae, Engelwurz, Angelica; von Archangelica officinalis. Enthält ätherisches Oel, welches einen gewürzhaften, brennenden Geschmack hat, ferner krystallisirbares, brennend und aromatisch schmeckendes Angelicin und das amorphe, in Wasser leicht lösliche Angelicabitter. 8. Spiritus Angelicae compositus. Angelica 16, Baldrian 4, Wacholderbeeren 4, Weingeist 75 und Wasser 125 auf 100 Destillat, welches mit 2 Campher versetzt wird.

9. Radix Pimpinellae, Bibernellwurzel; Rhizome und Wurzeln von Pimpinella Saxifraga und P. magna. Neben einem petersilienartig riechenden und bitterlich schmeckenden ätherischen Oele findet sich in der Wurzel das dem Peucedanin nahe stehende, ebenfalls krystallisirbare und in weingeistiger Lösung brennend schmeckende Pimpinellin (Buchheim, 1873). 10. Tinctura Pimpinellae. Bibernellwurzel 1, Weingeist 5. Gaben 10—20 Tropfen.

c) **Bittere Magenmittel.** Unter den eigentlichen Muskel- und Nervengiften zeichnen sich verschiedene Alkaloïde und andere Stoffe durch einen intensiv bitteren Geschmack aus, namentlich das Strychnin und Chinin. Sie werden daher bei der praktischen Anwendung in kleinen Gaben ebenfalls zu den bitteren Mitteln gerechnet. Man kann aber eine Gruppe von Bitterstoffen zusammenstellen, die dadurch charakterisirt ist, dass die zu ihr gehörenden Substanzen bei der innerlichen Anwendung keine auffälligeren Wirkungen auf das Nervensystem oder die Muskeln hervorbringen. Dann bleibt freilich als pharmakologisches Merkmal nur der bittere Geschmack übrig. Man kann zwar annehmen, dass diese Stoffe auf gewisse in der Magenwandung eingebettete, vielleicht nutritiven Zwecken dienende Nervenelemente einen analogen specifischen Einfluss ausüben, wie auf die Geschmacks-

nerven; indessen fehlt für eine solche Annahme vorläufig jede thatsächliche Grundlage. Nach der Aufnahme in das Blut sind einzelne dieser Stoffe sehr wirksam. Die krystallisirende Hopfenbittersäure (Lupulinsäure) verursacht bei der Injection ihrer mit Hülfe von Natriumcarbonat hergestellten Lösung in das Blut erst Erregung, dann Lähmung der im verlängerten Mark gelegenen Centren, insbesondere der Respiration, und ist bei dieser Anwendungsweise sehr giftig; weniger ist das bei der Einspritzung unter die Haut und fast gar nicht mehr bei der Einführung in den Magen der Fall. Im Biere findet sie sich nicht im unveränderten Zustande, sondern in Form eines harzartigen Umwandlungsproductes, das überhaupt kaum mehr wirksam ist (Dreser, 1887). Nach der Injection von Columbin und Cetrarin in die Venen wurde, nach einer anfänglichen vorübergehenden Erniedrigung, eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks beobachtet (Köhler, 1873).

Von den Gewürzen unterscheiden sich die rein bitteren Mittel dadurch, dass sie keine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut verursachen. Dagegen kommt ihnen in ähnlicher Weise wie jenen bis zu einem gewissen Grade eine antiseptische Wirkung zu. Bei einzelnen kommt auch ein Gehalt an Gerbsäure in Betracht.

In praktischer Hinsicht sind diese bitteren Pflanzentheile auch deshalb von Interesse, weil sie zur Herstellung der bitteren Branntweine dienen, die ebensowohl Genuss- als populäre Magenmittel sind.

Unter den nachstehenden Droguen und Präparaten verdient keines besonders bevorzugt zu werden. Der eine Praktiker wird mit Vorliebe dieses, der andere jenes Mittel anwenden.

1. Lignum Quassiae, Quassia; zerkleinertes Holz und Rindenstücke von Quassia amara und Picraena excelsa. Die verschiedenen in diesen Pflanzen enthaltenen krystallisirbaren, chem. indifferenten, in Wasser wenig löslichen Bitterstoffe werden Quassiin und Pikrasmin genannt (Massute, 1890). Als Macerationsaufguss zu 1,0—4,0.

2. Herba Absinthii, Wermuth; Blätter und blühende Spitzen von Artemisia Absinthium. Der krystallisirbare Bitterstoff Absinthin ist in Wasser sehr wenig löslich. Das ätherische Oel enthält das mit dem Campher isomere Absinthol. 3. Extractum Absinthii; mit Weingeist und Wasser aus dem Wermuthkraut. Gaben 0,5—1,0. 4. Tinctura Absinthii. Wermuthkraut 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—30 Tropfen.

5. Folia Trifolii fibrini, Bitter- oder Fieberklee; die Blätter der Menyánthes trifoliata. Der Bitterstoff Menyanthin ist ein in kaltem

Wasser schwer lösliches amorphes Glykosid. Gaben 1,0—4,0, als Abkochung. 6. **Extractum Trifolii fibrini;** aus dem Bitterklee mit heissem Wasser dargestellt. Gaben 0,5—2,0.

7. Radix Gentianae, Enzianwurzel; Wurzelstöcke und Wurzeläste von Gentiana lutea, G. pannonica, G. purpurea und G. punctata. Der Bitterstoff Gentiopicrin ist ein in Wasser leicht, in absol. Alkohol schwer lösliches, krystallisirbares Glykosid. Das Gentisin ist in jeder Beziehung indifferent. 8. **Extractum Gentianae;** aus der Enzianwurzel mit Wasser. 9. Tinctura Gentianae. Enzianwurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen.

10. Herba Centaurii, Tausendgüldenkraut; das blühende Kraut der Erythraea Centaurium. Enthält vielleicht Gentiopicrin; das Erythrocentaurin ist indifferent.

11. **Tinctura amara.** Enzianwurzel 3, Tausendgüldenkraut 3, Pomeranzenschalen 2, Pomeranzen 1, Zitwerwurzel 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20—60 Tropfen.

12. **Elixir Aurantiorum compositum.** Pomeranzenschalen 20, Zimmt 4, Kaliumcarbonat 1, Xereswein 100; der abgepressten Macerationsflüssigkeit werden zugesetzt: Enzianextract 2, Wermuthextract 2, Bitterkleeextract 2, Cascarillextract 2. Theelöffelweise. Stimmt in seiner Bedeutung mit jedem bitteren Branntwein überein.

13. **Elixir amarum.** Wermuthextract 10, Pfefferminzölzucker 5, aromatische Tinctur 5, bittere Tinctur 5, Wasser 25. Theelöffelweise.

14. Herba Cardui benedicti, Cardobenedictenkraut; die Blätter und blühenden Zweige des Cnicus benedictus (Carbenia benedicta). Der krystallisirbare Bitterstoff Cnicin ist in kaltem Wasser schwer löslich. 15. Extractum Cardui benedicti; mit heissem Wasser hergestellt. Gaben 0,5—1,0.

16. Radix Taraxaci cum Herba, Löwenzahn, Taraxacum officinale. Der Bitterstoff Taraxacin ist krystallisirbar und in Wasser löslich. — Bei den sog. Frühlingscuren, zu denen frische Kräutersäfte, mit Vorliebe der Löwenzahn, verwendet werden, kommt besonders die gelinde abführende und diuretische Wirkung der in den letzteren enthaltenen Salze organischer Säuren in Betracht. 17. Extractum Taraxaci, Löwenzahnextract; aus der getrockneten Pflanze mit Wasser. Gaben 0,5—1,0.

18. **Radix Colombo,** Colombowurzel; von Iateorrhiza Columba. Der krystallisirbare Bitterstoff Columbin ist in Wasser sehr wenig löslich. Ausserdem enthält die Wurzel das Alkaloïd Berberin und Columbosäure, die ebenfalls bitter schmecken. Die Stärke, welche in ihr vorkommt, und wohl noch andere colloïde Substanzen vermitteln den Uebergang der genannten Bestandtheile in den Darm (vergl. S. 191). Das Mittel beseitigt Durchfälle. Doch lässt sich über die Art der Wirkung nichts Bestimmtes angeben, denn Gerbsäure scheint in der Drogue nicht vorzukommen. Vielleicht handelt es sich um eine ähnliche Wirkung auf die Darmgefässe wie beim Cotoïn (vergl. S. 201). Gaben 0,5—1,0, täglich 10,0 als Decoct.

19. Cortex Cascarillae; von Croton Eluteria. Der Bitterstoff Cascarillin ist krystallisirbar und in Wasser sehr schwer löslich. Das ätherische Oel besteht aus einem Terpen und anderen Kohlen- und Oxykohlenwasserstoffen. Auch der Gerbsäuregehalt kommt in Frage. Einzelgaben 0,5—2,0, täglich 5,0—15,0, als Abkochung 1:10. 20. Extractum Cascarillae; aus der Cascarillrinde mit heissem Wasser. Einzelgaben 0,3—1,0, täglich 2,0—5,0.

Eine Anzahl anderer, Bitterstoffe enthaltender Pflanzen reiht sich diesen an. Darunter sind besonders zu nennen die Schafgarben, das blühende Kraut von Achillea Millefolium, mit dem sehr bitter schmeckenden Achilleïn, und die in den Alpen wachsende Moschusschafgarbe, Achillea moschata, in der sich das bittere, harzartige Ivaïn neben ätherischem Oel findet.

## IV. Den verschiedensten Zwecken dienende, zum grossen Theil veraltete und obsolete Droguen und Präparate.

Die Mehrzahl der im Folgenden aufgeführten Droguen und Präparate, welche die Pharmakopöe den Aerzten noch bietet, lässt sich nach ihrem Zweck heute überhaupt nicht mehr charakterisiren. Da gibt es Corrigentia und Adjuvantia in Bezug auf die Wirkung anderer Mittel, Antidyscrasica, Tonica, Nervina, Diapnoïca, Stomachica, Digestiva, Diuretica, auch Wundmittel, also Antiseptica, und manches andere.

Thatsächlich handelt es sich meist um schwache Wirkungen ätherischer Oele, die hauptsächlich der Terpen- und Camphergruppe angehören. Es braucht kaum besonders erwähnt zu werden, dass auch durch diese Agentien, z. B. durch die Arnica, manches therapeutische Resultat, namentlich bei der Anwendung als Geschmackscorrigentien, als Magen- und Hautreizmittel u. dergl. erzielt werden kann. Einzelne hatten vermuthlich auch eine Bedeutung als Desinfectionsmittel und Antiseptica. Sie sind aber nach allen diesen Richtungen nichts weniger als unentbehrlich. Die Pharmakologie kann mit diesen Kräutern, Wurzeln u. dergl. ebensowenig etwas anfangen, wie gegenwärtig die Therapie.

Die ätherischen Oele der nachstehenden Labiaten gehören chemisch und vermuthlich auch pharmakologisch der Terpen- und Camphergruppe an. Gewöhnlichen Campher enthalten das Lavendel- und Rosmarinöl.

1. **Spiritus Melissae compositus, Carmelitergeist**; weingeistiges Destillat aus Melisse, Citronenschalen, Muskatnuss, Zimmt, Gewürznelken. 2. Folia Melissae, Citronenmelisse; von der cultivirten Melissa officinalis. 3. Herba Thymi, Gartenthymian; blühende, beblätterte Zweige von Thymus vulgaris. 4. Oleum Thymi, ätherisches Thymianöl; enthält

Thymol, Cymol und das Terpen Thymen. 5. Herba Serpylli, Quendel; beblätterte blühende Zweige von Thymus Serpyllum. Das ätherische Oel besteht hauptsächlich aus einem Terpen. 6. Flores Lavandulae, Lavendelblüthen; von Lavandula vera. 7. Oleum Lavandulae; das ätherische Lavendelöl enthält neben einem Terpen gewöhnlichen Campher. 8. Spiritus Lavandulae; weingeistiges Destillat der Lavendelblüthen. 9. Oleum Rosmarini, Rosmarinöl; von Rosmarinus officinalis; besteht aus einem Terpen, gewöhnlichem Campher und Borneol. 10. Species aromaticae. Pfefferminz, Quendel, Thymian, Lavendel je 2 Theile, Gewürznelken und Cubeben je 1 Thl. Sie dienen besonders in Form von Kräuterkissen als gelindes Hautreizmittel.

Aetherische Oele, darunter ebenfalls Terpene und Campherarten, aromatische und andere Bestandtheile sind in den folgenden, verschiedenen Pflanzenfamilien entstammenden Droguen enthalten.

11. Flores Arnicae; Blüthenköpfchen von Arnica montana. Bestandtheile: ätherisches Oel und Arnicin; letzteres ist eine gelbe, harzartige, bitter schmeckende Substanz. 12. Tinctura Arnicae. Arnikablüthen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 10—20 Tropfen.

13. Fructus Lauri, Lorbeeren; von Laurus nobilis. 14. Oleum Lauri; grünliches Gemenge von fettem und aus Terpenen bestehendem ätherischen Oel.

15. Myrrha; Gummiharz der Balsamea Myrrha (Balsamodendron Myrrha). Bestandtheile: ätherisches Oel (Myrrhol), Harz (Myrrhin). „Balsamicum, Stomachicum, Emmenagogum" u. dgl. Gaben 0,3—0,6. 16. Tinctura Myrrhae; 1 Thl. auf 5 Weingeist.

17. **Mixtura oleoso-balsamica,** Hoffmann'scher Lebensbalsam. Lavendel-, Nelken-, Zimmt-, Thymian-, Citronen-, Macis- und Pomeranzenblüthenöl je 1 Thl., Perubalsam 3, Weingeist 240 Thle. Zu Einreibungen, als Riechmittel, bei Zahnschmerzen.

18. Rhizoma Iridis, Veilchenwurzel; von verschiedenen Irisarten. Bestandtheile: Gummi, ätherisches, campherartig erstarrendes Oel (Iriscampher, $C_8H_{16}O_2$).

19. Herba Meliloti, Steinklee; von Melilotus officinalis. 20. Semen Faenugraeci, Bockshornsamen: von Trigonella Faenum Graecum. Schleim, Bitterstoff, riechendes Harz.

Zur Bereitung der veralteten Holztränke, die als blutreinigende, schweiss- und harntreibende Mittel im Besonderen, als Antidyscrasica, Resolventia und Alterantia im Allmeinen dienten und denen sich in neuerer Zeit die Condurangorinde zuerst als Krebs- und dann als Magenmittel angereiht hat, wurden vorzugsweise folgende Droguen verwendet.

21. Lignum Sassafras, Fenchelholz; das Holz der Wurzel von Sassafras officinalis (Laurus Sassafras, L.). Fenchelartig riechendes äthe-

risches Oel, aus 10% Safren, $C_{10}H_{16}$, und 90% Safrol, $C_{10}H_{10}O_2$, bestehend; letzteres krystallisirt, bleibt aber leicht flüssig.

22. Lignum Guajaci, Guajakholz; das Kernholz von Guajacum officinale. Enthält Guajakharz.

23. Radix Ononidis, Hauhechelwurzel; von Ononis spinosa. Enthält das geruchlose, in Wasser fast unlösliche, krystallisirbare, kratzend schmeckende Glykosid Ononin, ferner Ononid (Ononisglycirrhizin) und Onocerin.

24. Species Lignorum, Holzthee. Guajakholz 5, Ononiswurzel 3, russ. Süssholz 1, Sassafrasholz 1.

25. Cortex Condurango, von Gonolobus Condurango. Als sicheres Mittel gegen Krebs empfohlen. Eine gewisse Wirksamkeit bei Magenleiden ist wohl dem Gerbsäuregehalt zuzuschreiben. Enthält ausserdem ein eigenartiges Glykosid und in sehr geringer Menge eine strychninartig wirkende Base.

26. Extractum Condurango fluidum, Condurango-Fluidextract. 100 Condurango auf 100 Fluidextract. Gaben 1,0—1,5. 27. Vinum Condurango. Condurangorinde 1, Xereswein 10. Theelöffelweise.

28. Herba Violae tricoloris, Stiefmütterchen, Freisamkraut; von Viola tricolor.

29. Radix Levistici, Liebstöckel, von Levisticum officinale. Enthält ätherisches Oel und ein unangenehm schmeckendes Balsamharz.

Das Löffelkraut wird beim Scorbut gebraucht, auf Grund der Erfahrung, dass Seeleute, welche an dieser Krankheit leiden, genesen, wenn sie in nördlichen Gegenden ein Land erreichen, welches ihnen als einziges frisches Gemüse oder Salat dieses Kraut bietet.

30. Herba Cochleariae, Löffelkraut; das blühende Kraut von Cochlearia officinalis. Das ätherische Löffelkrautöl ist das Senföl des secundären Butyls.

31. Spiritus Cochleariae. Frisches, blühendes Löffelkraut 8 mit Wasser und Weingeist je 3 auf 4 Theile Destillat.

## V. Desinfections- und Reizmittel für die Harnorgane.

Eine Anzahl namentlich den Terpenen angehörender Pflanzenbestandtheile ist dazu bestimmt, nach der Resorption vom Magen aus meist im veränderten Zustande die Nieren zu passiren und dabei in verschiedener Weise heilsam zu wirken. Während man durch die Wacholderpräparate die Harnsecretion zu befördern sucht, will man durch den Copaivabalsam und die Cubeben namentlich auf die blennorrhoïsch erkrankte Schleimhaut der Harnröhre einen günstigen Einfluss ausüben.

In den Wacholderbeeren finden sich Alkalisalze organischer Säuren, welche in derselben Weise wie andere Salze dieser Art die Harnabsonde-

rung zu vermehren im Stande sind. Ferner verursachen die Bestandtheile der ätherischen Oele, wenn sie im unveränderten Zustande in die Nieren gelangen, eine Reizung derselben, die in den höheren Graden zur Entzündung führen kann, in sehr mässiger Stärke dagegen nur die harnabsondernde Thätigkeit der Epithelien oder die Durchlässigkeit des Nierengewebes für das Wasser zu erhöhen scheint.

Die ätherischen Oele der genannten Droguen bestehen zum grossen Theil aus Terpenen, welche ihrer Flüchtigkeit wegen leicht resorbirt werden und im Organismus gepaarte Glykuronsäuren bilden. Diese gehen in Form leicht löslicher Salze in den Harn über. Ob sie dabei, wie andere Salze, die Ausscheidung des Wassers beschleunigen, ist noch nicht untersucht. Es wird ihnen in dieser Richtung kaum eine grosse Bedeutung zuzuschreiben sein. Dagegen spielen die gepaarten Verbindungen der Terpene wenigstens in gewissen Fällen eine wichtige Rolle im Harn, die darin besteht, dass der letztere gleichsam vor seiner Absonderung aseptisch gemacht wird. Dieses Verhalten ist zuerst nach dem Einnehmen von Copaivabalsam beobachtet, hat aber auch für andere Substanzen, namentlich der aromatischen Reihe, Geltung.

Der Harn, welcher von Menschen und Thieren nach dem Einnehmen von Copaivabalsam gelassen wird, geht in der Regel schwerer in Fäulniss über als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Er bleibt längere Zeit völlig klar, und selbst wenn schliesslich sich Tripelphosphat abscheidet, und die Oberfläche sich mit Schimmelpilzen bedeckt, treten Fäulnissbakterien entweder gar nicht oder nur in geringer Menge auf. Aus dieser Beschaffenheit des Harns ergiebt sich die Bedeutung des Copaivabalsams und wohl auch der Cubeben bei der Behandlung der blennorrhoïsch erkrankten Harnröhrenschleimhaut von selbst. Wenn an derselben auch nur wenige Tropfen gewöhnlichen Harns hängen bleiben, so können sie unter solchen Verhältnissen leicht in Zersetzung übergehen und dadurch die Heilung verzögern. Wenn der Harn dagegen auch nur weniger leicht fault, so ist er relativ unschädlich, und damit ein Hinderniss für die Heilung beseitigt. Direct in die Harnröhre gebrachte Desinfectionsmittel werden den gleichen Erfolg deshalb nicht haben, weil der in solchen Zuständen öfters gelassene Harn sie fortschwemmt.

Von den Bestandtheilen des Copaivabalsams scheinen besonders die Terpene in Form von gepaarten Glykuronsäuren und

zum Theil auch als Aetherschwefelsäuren im Harn aufzutreten. Mit der Glykuronsäure geben alle Terpene, auch das gewöhnliche Terpentinöl, gepaarte Verbindungen und sind daher geeignet, den Harn mehr oder weniger aseptisch zu machen. Nur kommt es bei dem praktischen Gebrauch darauf an, dass von den betreffenden Substanzen während einer nicht zu kurzen Zeit die nöthigen Mengen in den Magen gebracht werden können, ohne die Function des letzteren zu beeinträchtigen. Ob der Copiavabalsam und die Cubeben dieser Anforderung in der That am besten entsprechen und ob dadurch ihre Bevorzugung in der Praxis gerechtfertigt ist, oder ob andere Stoffe, namentlich der aromatischen Reihe, den Magen noch weniger schädigen und den Harn noch stärker aseptisch machen, muss durch methodische Untersuchungen festgestellt werden. In früherer Zeit hat man neben diesen Mitteln nicht nur die Wacholderbeeren und verschiedene Balsamharze, sondern auch das Terpentinöl gegen Blennorrhöen gebraucht und gerühmt, und in neuerer Zeit für den gleichen Zweck das Sandelholzöl (Ol. Santali ostindici) warm empfohlen. Ungeeignet scheinen solche Substanzen zu sein, deren Glykuronsäureverbindungen sich leicht schon beim Stehen des Harns spalten. In diesem Falle begünstigt die frei gewordene Glykuronsäure die Entwickelung der niederen Organismen.

1. **Fructus Juniperi**, Wacholderbeeren; von Juniperus communis. Gaben 15,0—30,0 täglich, im Aufguss. 2. **Succus Juniperi inspissatus**, Wacholdermus; aus den frischen Beeren durch Abpressen mit heissem Wasser und Eindampfen gewonnen. Theelöffelweise. 3. Spiritus Juniperi. Wacholderbeeren 5, Weingeist 15, Wasser 15 auf 20 Destillat. Gaben 20—60 Tropfen. 4. Oleum Juniperi; ätherisches, aus zwei Terpenen bestehendes Oel der Wacholderbeeren. 5. Species diureticae, harntreibender Thee. Wacholderbeeren, Süssholz, Liebstöckel- und Ononiswurzel je 1 Thl. Gaben wie bei den Wacholderbeeren.

6. **Balsamum Copaivae**, Copaivabalsam; Harzsaft von Copaifera officinalis und C. guianensis; enthält Copaivaöl ($C_{10}H_{16}$), harzartige Copaivasäure und neutrales Harz. Gaben 1,0—4,0, in Kapseln, Emulsionen oder in Pillen mit gebrannter Magnesia.

7. **Cubebae**, Cubeben; die vor der Reife gesammelten Früchtchen von Cubeba officinalis (Piper Cubeba). Sie enthalten das aus zwei Terpenen bestehende Cubebenöl, das chemisch indifferente, Protocatechusäure liefernde Cubebin ($C_{10}H_{10}O_3$) und die harzartige Cubebensäure. Gaben 1,0—5,0, täglich 30,0—50,0, gepulvert in Oblaten, Bissen oder Pillen.

8. Extractum Cubebarum; aus den Cubeben mit Weingeist und Aether. Gaben 0,3—1,0, täglich 2,0—5,0, in Gallertkapseln oder mit Cubebenpulver in Pillen.

### VI. Hautsalben.

Die aus Fetten, fetten Oelen, Paraffinen und anderen ähnlichen Substanzen hergestellten Salben haben eine weiche, butterartige Consistenz und dienen zu einfachem oder mit Einreiben verbundenem Bestreichen der Haut, entweder um diese mit der Fettmasse zu durchtränken und geschmeidig und widerstandsfähiger gegen äussere Schädlichkeiten zu machen, oder um wunde, beschädigte und von der Epidermis entblösste Hautstellen mit einem deckenden Ueberzug zu versehen, oder endlich, um Arzneistoffe an der Haut zu fixiren, namentlich solche, die an der letzteren in anderer Form nicht haften würden. Gewöhnlich handelt es sich um Substanzen, die an der Haut selbst, namentlich als Adstringentia und Antiseptica, zur Wirkung kommen sollen. Doch kann, wie namentlich bei der Anwendung der grauen Quecksilbersalbe, auch der Uebergang des wirksamen Bestandtheils in das Blut beabsichtigt werden.

Oele, Fette und Paraffine von flüssiger oder salbenförmiger Consistenz dringen beim Einreiben in die menschliche Haut in grösseren Mengen in diese ein und verbreiten sich dann weiter im Organismus. Bei Hunden und Kaninchen gelangt mit der Haut in innige Berührung gebrachtes Vaselin in den Körper und ist in den Organen, namentlich in den Muskeln, nachweisbar (Sobieranski, 1893). Subcutan injicirtes flüssiges Paraffin verbreitet sich diffus in den Spalträumen des Bindegewebes und gelangt durch dieselben nach längerer Zeit mit Umgehung der Lymphgefässe in die Körperhöhlen, namentlich in die Bauch- und Brusthöhle, aber auch in die Schädelhöhle und die Knochenhöhlen. Das hier abgelagerte Paraffin ruft Bindegewebswucherung hervor. Das neugebildete Bindegewebe durchwuchert die Paraffinmassen und bringt sie in feine Vertheilung. In diesem der Emulsionirung gleichenden Zustande wird dann das Paraffin resorbirt, indem es, aber erst nach Monaten, in die Lymphbahnen übergeht (Juckuff, 1893). Ein Theil scheint dann verbrannt, ein anderer in den Darm ausgeschieden zu werden. Sicher bleibt also das Paraffin längere Zeit unverändert im Organismus. Dieser Umstand darf bei der Anwendung des Paraffins als Salben statt der Fette nicht unberücksichtigt bleiben und kommt namentlich bei der Massage in Betracht, wenn bei derselben längere Zeit hindurch täglich grössere Mengen der unter dem Namen Vaselin bekannten Paraffinsalbe in die Haut eingerieben werden.

Nicht flüchtige Substanzen gehen in Form ihrer wässrigen Lösungen von der normalen, intacten Haut nicht durch die Epidermis in den Körper über, wenn die letztere genügend von dem Fett der Talgdrüsen durchtränkt ist. Wenn aber die Hautschmiere durch Waschen mit Alkohol oder Aether sorgfältig entfernt wird, so kann auch der Uebergang wässriger Lösungen, wenigstens in geringer Menge, erfolgen. Noch leichter dringen Substanzen in alkoholischer oder ätherischer Lösung durch die Epidermis. Ebenso gehen in Fetten und Salben gelöste Substanzen mit diesen zusammen durch die Epidermis. Darauf beruht z. B. die Wirksamkeit der Canthariden enthaltenden Pflaster und Salben und der Uebergang des Quecksilbers in Form seiner fettsauren Verbindungen bei der Schmierkur mittelst der grauen Salbe.

Man kann also in der That durch die Salben einerseits Arzneistoffe auf die tieferen Schichten der Haut einwirken lassen oder noch weiter in den Körper überführen, ohne die Epidermis zu verletzen, und andererseits das Eindringen nur in Wasser löslicher Stoffe und wahrscheinlich auch fester Partikel und niederster Organismen verhindern, wenn man die Haut gut einfettet. In neuester Zeit wird für diesen Zweck besonders das Wollfett der Schafe unter dem Namen Lanolin angewendet.

Das Ichthyol, welches eine syrupdicke, braune, unangenehm riechende Flüssigkeit bildet, wird durch trockene Destillation des in Tyrol vorkommenden, aus Fischresten bestehenden bituminösen Gesteins und Ueberführen der Destillationsproducte in die Sulfosäure und deren Ammoniumsalz gewonnen. Es bildet gegenwärtig das Hauptmittel gegen alle Hautkrankheiten, wird aber auch innerlich bei Erkrankungen der Verdauungs-, Athmungs-, Geschlechts- und Harnorgane und subcutan bei schmerzhaften Affectionen angewendet und als ein richtiges modernes Universalmittel empfohlen, mit dem ein ähnliches, aus Braunkohlentheeröl bereitetes Product, das Thiol, in Wettbewerb zu treten sucht.

Die Linimente und der Opodeldok sind Salben, die neben Fett oder Seife auch Wasser und meist noch flüchtige, hautreizende Stoffe, wie Ammoniak und Campher, enthalten. Der flüssige Opodeldok ist eine solche in Alkohol gelöste Salbe.

Auch die Kataplasmen und Fomentationen können hier ihre Stelle finden. Es sind breiartige, aus quellbaren Substanzen, namentlich aus ölhaltigen Samen, hergestellte Massen, welche im erwärmten Zustande auf entzündete Hautstellen gebracht werden,

um eine Resorption oder einen Zerfall von Entzündungsproducten herbeizuführen.

Es handelt sich dabei um die reinste Form der Wärmewirkung, ohne Austrocknung und Quellung der Gewebe. Denn es kann weder die erstere noch die letztere eintreten, weil einerseits durch die Feuchtigkeit des Kataplasmabreies die Verdunstung von der Haut verhindert wird und andererseits die quellbaren Substanzen das Wasser mit genügender Festigkeit binden, so dass es nicht in die Gewebe eindringen und diese nicht zur Quellung bringen kann. Trockene Wärme würde in solchen Fällen Reizung verursachen, und warmes Wasser die Haut durch Quellung zu sehr schädigen. Der Fett- oder Oelgehalt der Kataplasmen ist nützlich, weil diese dabei längere Zeit gleichmässig warm bleiben. Am häufigsten werden die ölhaltigen Leinsamen zur Herstellung von Kataplasmen benutzt. Die Industrie liefert letztere in Form von Papierblättern, welche auf der einen Fläche mit einer Schicht quellbarer Substanzen überzogen sind. Die Blätter werden im feuchten Zustande auf die Haut gebracht und vom Körper erwärmt.

Bei den erweichenden Kräutern kommt neben der Wärme auch die durch die ätherischen Oele hervorgebrachte gelinde Reizung als wirksames Moment mit in Betracht. Die warmen Moor- und Schlammbäder sind gewissermassen Kataplasmen für die ganze Haut.

Von den nachstehend aufgeführten Salben enthalten einzelne Bleiweiss oder Bleiseife (fettsaures Blei). Es ist zweifelhaft, ob dem Blei in dieser Form eine Bedeutung als Adstringens zukommt. Diese Salben sind vielmehr als reine Deckmittel anzusehen.

### a) Reine Fettsalben.

1. **Unguentum Paraffini.** Festes Paraffin 1, flüssiges Paraffin 4.
2. **Adeps suillus,** Schweineschmalz. Schmelzp. 38—40°.
3. **Unguentum cereum,** Wachssalbe. Olivenöl 7, gelbes Wachs 3.
4. **Unguentum Diachylon.** Bleipflaster und Olivenöl zu gleichen Theilen.

5. Unguentum Cerussae, Bleiweisssalbe. Bleiweiss 3, Paraffinsalbe 7. 6. Unguentum Cerussae camphoratum. Bleiweisssalbe 95, Campher 5. 7. Balsamum Nucistae, Muskatbalsam. Wachs 1, Olivenöl 2, Muskatbutter 6. 8. Unguentum Rosmarini compositum, Rosmarinsalbe. Schweineschmalz 16, Talg 8, gelbes Wachs 2, Muskatbutter 2, Rosmarinöl 1, Wacholderbeeröl 1.

### b) Wasserhaltige Salben und Linimente.

9. **Unguentum leniens,** Cold-Cream. Weisses Wachs 4, Walrath 5, Mandelöl 32, Wasser 16, Rosenöl 1 Tropfen.

10. **Unguentum Glycerini,** Glycerinsalbe. Weizenstärke 10, Wasser 15, Glycerin 100, Traganthpulver 2, Weingeist 5.

11. **Linimentum ammoniatum,** Linimentum volatile, flüchtige Salbe. Olivenöl 3, Mohnöl 1, Ammoniakflüssigkeit 1.

12. Linimentum-ammoniato-camphoratum, flüchtiges Campherliniment. Campheröl 3, Mohnöl 1, Ammoniakflüssigkeit 1.

13. **Linimentum saponato-camphoratum, Opodeldok.** Medicinische Seife 40, Campher 10, Weingeist 420, Thymianöl 2, Rosmarinöl 3, Ammoniakflüssigkeit 25.

14. Spiritus saponato-camphoratus, flüssiger Opodeldok. Campherspiritus 60, Seifenspiritus 175, Ammoniak 12, Thymianöl 1, Rosmarinöl 2.

### c) Fette Oele und Salbenbestandtheile.

1. Oleum Olivarum, Olivenöl. 2. Ol. Olivarum commune, Baumöl. 3. Ol. Amygdalarum, Mandelöl. 4. Ol. Papaveris, Mohnöl. 5. Ol. Lini, Leinöl; zu Klystieren und Linimenten. 6. Ol. Cocos, Cocosöl; aus den Samen von Cocos nucifera; von Butterconsistenz. 7. Ol. Cacao, Cacaobutter; aus den Samen von Theobroma Cacao; talgartig spröde. 8. Ol. Nucistae, Muskatbutter; aus den Muskatnüssen (vergl. S. 200). Gemenge von Fett, äther. Oel und Farbstoffen. 9. Sebum ovile, Hammeltalg. 10. Cetaceum, Walrath; der gereinigte, umkrystallisirte feste Inhalt der Kopfhöhle von Physeter macrocephalus; besteht aus Palmitinsäure-Cetyläther. 11. Paraffinum liquidum, flüssiges Paraffin; aus Petroleum gewonnene, farb- und geruchlose, ölartige Flüssigkeit. 12. Paraffinum solidum, festes Paraffin, feste, weisse, geruchlose Masse. 13. **Glycerinum,** Glycerin; farblose, neutrale, syrupartige Flüssigkeit. Spec. Gew. 1,225—1,235.

### d) Kataplasmenbestandtheile.

1. **Semen Lini,** Leinsamen. Das Leinmehl, Farina seminum Lini, wird für Kataplasmen mit Wasser zu einem Brei angerührt.

2. Placenta seminis Lini; die Pressrückstände der Leinsamen.

3. Species emollientes, erweichende Kräuter. Eibisch- und Malvenblätter, Melilotus, Kamillen, Leinsamen je 1 Thl.

## VII. Hautreizmittel.

Eine wichtige Rolle spielt in der Therapie die Hautreizung. Durch zahlreiche, den verschiedensten pharmakologischen Gruppen angehörende Substanzen sucht man an beschränkteren und ausgedehnteren Stellen der Haut oder der gesammten Körperoberfläche bald nur die gelinderen Grade einer sensiblen Erregung

oder nutritiven Reizung und die ersten Anfänge der Hautröthung, bald die intensivsten Formen der Reizung aller morphologischen Elemente der Haut mit exsudativer Entzündung hervorzurufen. Man will durch solche Eingriffe entweder direct die Haut oder erkrankte Theile und krankhafte Produkte an derselben verändern oder indirect auf entferntere Organe einwirken.

Mässige Grade der entzündlichen Reizung, besonders wenn sie längere Zeit hindurch unterhalten werden, können an den Applicationsstellen und in deren Nachbarschaft Exsudate, Gewebswucherungen und andere pathologische Producte zum Schwinden bringen, z. B. auch Trübungen an der Cornea.

Auf specifische nutritive oder funktionelle Wirkungen kommt es dabei nicht an, wie man das beim Jod häufig angenommen hat, es handelt sich vielmehr im Allgemeinen um Veränderungen der Ernährungsvorgänge in den Geweben, die entweder direct durch Gewebsreizung oder indirect durch Gefässerweiterung und vermehrte Zufuhr von frischem Blut bedingt sein können. Von der grössten Bedeutung sind dabei aber die Intensität und Extensität sowie die Gleichmässigkeit dieser Wirkungen während der Zeit der Anwendung. Wie weit sich diese Veränderungen und ihre heilsamen Folgen in die Tiefe erstrecken, lässt sich weder im Allgemeinen noch in speciellen Fällen entscheiden. Zuelzer (1865) bestrich Kaninchen 14 Tage lang an der einen Seite mit Cantharidencollodium und fand dann eine Anämie der darunter liegenden tieferen Theile. Doch ist dieser Befund schwerlich für die Entscheidung jener Frage zu verwerthen.

An eine Erklärung der Wirkungen der Blasenpflaster und der in Form von Fontanellen hervorgebrachten chronischen Entzündungen und Eiterungen auf entferntere Organe darf um so weniger gedacht werden, als die erwarteten und zuweilen wohl auch beobachteten Erfolge vielleicht in keinem Falle mit völliger Sicherheit mit der Anwendung dieser Mittel in Zusammenhang gebracht werden können. Man liefe Gefahr etwas erklären zu wollen, was vielleicht gar nicht existirt.

Die stärkeren Reizmittel, welche bei temporärer Application lebhaften Schmerz und intensivere Hautröthung verursachen, verdanken ihren, wenigstens in gewissen Fällen wohl ausser Zweifel stehenden günstigen Einfluss auf verschiedene krankhafte, namentlich entzündliche, rheumatische und neuralgische Zustände, einer in Folge der Erregung der sensiblen Nerven auf reflectorischem Wege zu Stande kommenden Wirkung auf mehr oder weniger von der gereizten Stelle entfernte Organe.

Früher hat man den Heilerfolg von einer directen „Ableitung“ von Blut aus dem erkrankten Organ abhängig gemacht. Jetzt wissen wir, dass sensible Reize auf reflectorischem Wege auf die Zustände und Functionen zahlreicher Organe von dem grössten Einfluss sind. Sicher ist, dass man solchen Einwirkungen in therapeutischer Beziehung eine grosse Rolle einräumen muss. Wie sich aber der Zusammenhang zwischen ihnen und dem Heilerfolg im Einzelnen oder auch nur im Grossen und Ganzen gestaltet, welche Bahnen die Reflexe einschlagen, welche von den möglichen Veränderungen das heilsame Moment bilden, das alles entzieht sich der Beurtheilung. Man muss sich einfach damit begnügen, die von der Haut aus zu Stande kommenden Reflexwirkungen zu registriren.

In ähnlicher Weise, wie durch jede stärkere Empfindung der Schlaf unterbrochen wird, können auch bei Ohnmachten und somnolenten Zuständen das geschwundene Bewusstsein und andere Gehirnfunctionen durch stärkere Hautreize wieder zur Thätigkeit erweckt werden.

Besonders mächtig ist die Einwirkung der letzteren auf die Respirations- und Circulationsorgane. Doch wird die Deutung der an Menschen und Thieren beobachteten Erscheinungen dadurch erschwert, dass der bei solchen Beobachtungen wohl nie fehlende psychische Einfluss auf die Functionen jener Organe sehr schwer ausgeschlossen werden kann. Auch fehlt es bisher an umfassenderen, methodisch durchgeführten Untersuchungen über den Gesammteinfluss der Hautreizung auf die verschiedenen Gebiete. Die vorhandenen Angaben beziehen sich auf einzelne sensible Nervengebiete.

Im Allgemeinen nimmt die Zahl der Athemzüge bei schwächeren sensiblen Reizen zu, bei stärkeren in bedeutendem Masse ab (P. Bert, 1869; Langendorff, 1878). Darauf beruht wahrscheinlich auch das Stocken des Athems bei Menschen, wenn die Haut in grösserer Ausdehnung plötzlich mit kaltem Wasser in Berührung kommt. Dass es sich dabei um eine reflectorische Contraction der Bronchialmuskeln handelt, wie man früher wohl angenommen hat, ist zwar nicht unmöglich, erscheint aber weniger wahrscheinlich.

Die Gefässe werden durch sensible Reize auf reflectorischem Wege entweder verengert oder erweitert (Naumann, 1863; Lovén, 1866). Die verschiedenen Gefässgebiete verhalten sich in dieser

Beziehung verschieden. Die Hautgefässe erfahren bei directer und reflectorischer Reizung leicht eine Erweiterung. An den inneren Organen verursacht ein mässiger Grad von Reizung in der Regel zunächst eine Gefässverengerung. In Folge dessen steigt der arterielle Blutdruck. Gewöhnlich wird dabei auch die Frequenz der Herzschläge grösser, wie es auch in anderen Fällen bis zu einer gewissen Höhe der Blutdrucksteigerung zu geschehen pflegt, wenn sich erhöhte Widerstände dem Austritt des Blutes aus dem linken Ventrikel entgegenstellen (v. Bezold und Stezinsky, 1867).

Auf die Verengerung der Gefässe folgt namentlich bei starker sensibler Reizung sehr bald eine Erweiterung derselben und in Folge einer, am Frosch in der Bahn des Sympathicus fortgeleiteten, reflectorischen Vagusreizung eine mehr oder weniger erhebliche Verlangsamung der Herzschläge. Erreicht die letztere einen höheren Grad, so sinkt bei Säugethieren der Blutdruck (Marey und François-Franck, 1876).

Durch solche Veränderungen an den Kreislaufsorganen wird sicherlich auch die Blutvertheilung in den einzelnen Organen wesentliche Schwankungen erleiden, und diese hat man bei der Behandlung von Erkrankungen innerer Organe mit Hautreizmitteln als das heilsame Moment anzusehen. Am häufigsten pflegt man sie bei Hyperämien, Congestionen und entzündlichen Zuständen der Lungen, des Verdauungskanals, des Gehirns, Rückenmarks und der Häute der beiden letzteren anzuwenden. In diesen Fällen ist am ehesten ein Erfolg von einer, sei es auch nur vorübergehenden, Veränderung der Blutvertheilung zu erwarten.

Endlich hat man auch einen Einfluss der sensiblen Hautreize auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel beobachtet. Bei Reizung des centralen Abschnitts der sensiblen Nerven tritt unter Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit eine Temperaturabnahme im Innern des Körpers ein (Heidenhain, 1870), während gleichzeitig die Hauttemperatur in Folge der Erweiterung der Hautgefässe steigt (Heidenhain, 1872). Auch starke Hautreize jeder Art veranlassen an Menschen und Thieren ein Sinken der Körpertemperatur (Mantegazza, 1866; Naumann, 1867), wahrscheinlich ebenfalls durch reflectorische Erweiterung der Hautgefässe und Steigerung des Blutdrucks bedingt, wodurch die Wärmeabgabe nach aussen

vermehrt wird. Der Abnahme der Temperatur geht ein längeres oder kürzeres Stadium der Steigerung voraus (Naumann) oder es kommt zuweilen überhaupt nur zu dieser letzteren (Jacobson, 1876), vermuthlich weil die Hautgefässe zeitweilig eine reflectorische Verengerung erfahren. Bei Kaninchen bewirken Salzbäder und Senfteige eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs und eine Zunahme der Kohlensäureausscheidung (Röhrig und Zuntz, 1871; Paalzow, 1871).

Die Regeln und die näheren Indicationen und Contraindicationen für die Anwendung der Hautreizmittel in Krankheiten beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind Sache der ärztlichen Kunst. Es muss aber nochmals darauf hingewiesen werden, dass es sich in keinem Falle, nicht einmal beim Jod, um eine specifische Wirkung handelt, und dass es daher nicht auf die Natur des Mittels an sich ankommt, sondern auf die Stärke und Dauer seiner Einwirkung an bestimmten, ausgedehnteren oder beschränkteren Hautstellen. Diese Verhältnisse in der richtigen Weise zu bemessen, ist für den concreten Fall die Aufgabe des Arztes.

Welches von den zahlreichen, für derartige Zwecke zu Gebote stehenden Mitteln jedes Mal zu wählen ist, um die gewünschte Beschaffenheit der Reizung sicher zu erzielen, das ergiebt sich aus den Eigenschaften und dem pharmakologischen Verhalten der einzelnen Substanzen.

Wenn man eine mässige Reizung der gesammten Körperoberfläche oder wenigstens grösserer Partien derselben durch Bäder, Waschungen und Einreibungen herbeizuführen wünscht, so wählt man dazu ausser verdünnten Lösungen von Säuren, Alkalien und Salzen, alkoholische Flüssigkeiten, ätherische Oele und flüchtige Stoffe im Allgemeinen.

Soll an einer beschränkten Hautstelle eine mit Röthung der letzteren verbundene starke sensible Reizung hervorgebracht werden, so gebraucht man mit Vorliebe das Senföl in den weiter unten aufgeführten Formen. Zur Erzeugung von exsudativer Entzündung mit Blasenbildung dient vorzugsweise das Cantharidin in Form der Cantharidenpflaster.

Diesen therapeutischen Kategorien entsprechen drei pharmakologische Gruppen, und zwar die Terpentinölgruppe, zu der alle Terpene und viele Kohlenwasserstoffe und ätherische Oele gerechnet werden können, ferner die Gruppe des

Senföls und die des Cantharidins oder der sogenannten scharfen Stoffe.

### 1. Gruppe des Terpentinöls.

Alle bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu schwer flüchtigen Substanzen ohne Ausnahme verursachen an den Applicationsstellen eine mehr oder weniger starke allgemeine Reizung. Diese ist davon abhängig zu machen, dass solche Stoffe in Dampfform rasch in die Gewebe eindringen, sich hier mit Leichtigkeit verbreiten und in molecularer Vertheilung gleichsam als Fremdkörper auf die Gewebselemente eine Reizung ausüben. Alle Wirkungen der Terpentinölarten und Terpene im Allgemeinen scheinen ausschliesslich in dieser Weise zu Stande zu kommen.

Aber auch die vielen ätherischen Oele des Pflanzenreichs, sowie zahlreiche Stoffe der Fettreihe, z. B. Chloroform, Aethylenchlorid, Petroleum, ferner das Benzol und andere flüchtige Verbindungen der aromatischen Reihe bedingen im Wesentlichen in dieser Weise die locale Reizung. Daher wirken auch die flüchtigen Säuren der Fettreihe, z. B. die Essigsäure, und unter den Alkalien das Ammoniak stärker reizend als die nicht flüchtigen Verbindungen dieser Gruppen. Das Senföl hat ausserdem specifisch reizende Eigenschaften und gehört daher einer besonderen Gruppe an.

Zu dieser Gruppe gehören in erster Reihe die verschiedenen Terpene der Coniferen, die sogenannten Terpentinöle, ferner auch jene Terpene, die bei zahlreichen Droguen bereits oben genannt sind. Alle Terpentinöle wirken annähernd gleich stark reizend; nur das Sadebaum- oder Sabinaöl zeichnet sich durch eine besonders starke entzündungserregende Wirkung aus. Es verursacht, in den Magen gebracht, leicht Gastroenteritis, führt in Folge der mit letzterer verbundenen Hyperämie des Uterus zu Abort und Frühgeburt und erzeugt blutigen Harn.

Die Erscheinungen, welche nach der Resorption grösserer Mengen der Terpentinöle auftreten, sind in ähnlicher Weise zu deuten, wie die Veränderungen, die diese und andere flüchtige Substanzen an den Applicationsstellen verursachen.

Wie an den letzteren, so können auch an empfindlichen Nervenapparaten Erregungen zu Stande kommen, wenn grössere Mengen dieser flüchtigen Stoffe sich im Blute befinden und von hier aus in die Gewebe eindringen. Auf solche Erregungen des

Rückenmarks und namentlich der Gefäss- und Respirationscentren ist die nach grossen Terpentinölgaben an Thieren beobachtete Steigerung des Blutdrucks, die Beschleunigung und der krampfartige Charakter der Athemzüge, sowie die Erhöhung der Reflexerregbarkeit (Kobert, 1878) zurückzuführen. Wenn die letztere dabei ursprünglich vermindert erscheint, so hängt das vermuthlich bloss davon ab, dass die von allen Seiten her thätigen Erregungen eine Reflexhemmung herbeiführen. Die grössten Gaben verursachen schliesslich eine allgemeine Lähmung, an der sich das Gehirn unter der Form narkotischer Zustände schon frühe betheiligt. Am Menschen können diese Terpentinölwirkungen ohne stärkere Reizung der Applicationsstellen nicht hervorgerufen werden.

Auf der local reizenden Wirkung des Terpentinöls, die sich tief in die Gewebe hinein erstrecken kann, beruht seine Anwendung bei Muskelrheumatismus, wobei man es als solches oder mit Salben gemischt in die Haut einreibt. Bei Lungenkrankheiten mit putridem Charakter lässt man seine Dämpfe inhaliren, damit es einerseits antiseptisch wirkt und andererseits auf die erkrankten Gewebe einen heilsamen Reiz ausübt. Es kann aber zweckmässig durch flüchtige Substanzen der aromatischen Reihe ersetzt werden. Die Terpentinöle gehen, wie oben (S. 208 u. 209) angegeben, in Form von Terpenglykuronsäuren in den Harn über. Dennoch verursachen sie sowohl bei innerlichem Gebrauch, der jetzt veraltet ist, als auch bei der Inhalation ihrer Dämpfe nicht selten Nierenreizung. Durch geringe Grade derselben wird die Harnabsonderung vermehrt, und man gebraucht deshalb das krystallinische, in Wasser lösliche Terpinhydrat als Diureticum.

Das längere Zeit in Flaschen mit einem Luftraum aufbewahrte Terpentinöl enthält Ozon und oxydirt Phosphor zu unterphosphoriger Säure. Es ist daher zur Oxydation des Phosphors im Magen bei Vergiftungen mit letzterem empfohlen worden. Wenn es in solchen Fällen gebraucht wird, so muss darauf geachtet werden, dass es wirklich stark ozonhaltig ist, sonst könnte es nur dazu beitragen, durch Lösung des Phosphors dessen Resorption zu begünstigen.

Die Terpentinöle der Kiefern- und Fichtennadeln (Waldwolleöl) sowie der Krummholzkiefer oder Latsche (Oleum pini pumilionis) unterscheiden sich in pharmakologischer Hinsicht von

dem gewöhnlichen Terpentinöl im Wesentlichen nur durch den Geruch, der weniger scharf ist als beim letzteren.

Von den im Nachstehenden aufgeführten Präparaten kann jedes für einen der oben genannten Zwecke Verwendung finden. Jedoch genügen für alle Fälle nur einige wenige.

1. Oleum Terebinthinae, Terpentinöl; das ätherische Oel der Terpentine, besonders derjenigen von Pinus Pinaster, Pinus australis und Pinus Taeda. Siedep. 150—160°.

2. **Oleum Terebinthinae rectificatum**; durch Destillation mit Kalkwasser gereinigtes, zum innerlichen Gebrauch bestimmtes Terpentinöl. Gaben 5—20 Tropfen.

3. Terebinthina, gemeiner Terpentin; das Harz der Pinusarten, besonders von P. Pinaster und P. Laricio. Besteht aus 70—85% Harz und 15—30% Terpentinöl.

4. **Unguentum Terebinthinae.** Terpentin, gelbes Wachs, Terpentinöl je 1.

5. **Unguentum basilicum,** Königssalbe. Olivenöl 9, gelbes Wachs 3, Colophonium 3, Talg 3, Terpentin 2.

6. Terpinum hydratum, Terpinhydrat. Farb- und fast geruchlose in 250 kaltem und 32 siedendem Wasser lösliche Krystalle. Innerlich an Stelle des Terpentinöls. Gaben 0,2—0,5, täglich 1,0—2,0.

## 2. Gruppe des Senföls.

Das ätherische Oel des schwarzen Senfs, welches Isosulfocyansäure-Allyläther ist, entsteht in den zerkleinerten Senfsamen bei Gegenwart von Wasser durch die Einwirkung eines Fermentes, des Myrosins, auf das myronsaure Kalium ($C_{10}H_{18}KNS_2O_{10}$), welches dabei in je 1 Mol. Senföl, ($CNS, C_3H_5$), Zucker und saures schwefelsaures Kalium zerfällt. Das Senföl wirkt ungemein heftig entzündungserregend, weil es specifisch reizende Eigenschaften hat und als flüchtige Substanz leicht die Gewebe durchdringt. Es erzeugt an der Applicationsstelle in der kürzesten Zeit alle Stufen einer entzündlichen Reizung: Hautröthung, Schmerz, exsudative Entzündung mit Blasenbildung an der Haut und mit Ausgang in Eiterung und Gewebszerfall.

Man könnte das Senföl als universales Hautreizmittel verwenden, wenn es möglich wäre, die Stärke der Wirkung nach der Tiefe in genügender Weise zu reguliren. Das ist aber bei den höheren Graden der Reizung nicht zu erreichen, weil sich das veränderte Gewebe von dem gesunden nirgends scharf abgrenzt. Bringt man durch Sinapismen in derselben Weise wie durch Cantharidenpflaster Blasen an der Haut hervor, so befindet sich nicht nur

die oberste Schicht der Cutis, welche das Exsudat liefert, im Zustand der Entzündung, sondern es werden auch die darunter liegenden Theile bis zu einer beträchtlichen Tiefe ergriffen und gehen leicht in Eiterung über. Daher erfolgt die Heilung solcher durch Senföl hervorgerufenen Blasenbildungen nur langsam.

In dem frisch bereiteten Senfteig und dem frisch angefeuchteten Senfpapier ist nur wenig Senföl enthalten. Erst nach einiger Zeit erreicht die Menge desselben ihr Maximum. Während der Application steigert sich daher die Wirksamkeit jener Präparate, ein Umstand, der bei der Bemessung der Stärke der Wirkung nach der Zeit, während welcher das Senfpflaster auf der Haut liegen bleibt, zu berücksichtigen ist.

Das Senföl wird auch synthetisch dargestellt. Die Isosulfocyansäure-Aether anderer Alkoholradicale, die man in der Chemie schlechtweg als Senföle bezeichnet, haben bisher keine pharmakologische Untersuchung und keinerlei praktische Anwendung gefunden. Das Butylsenföl ist bei dem Löffelkraut (S. 207) erwähnt worden.

1. **Semen Sinapis**, Senfsamen; von Brassica nigra (Sinapis nigra). Die Samen von Sinapis alba können in derselben Weise gebraucht werden. Zur Herstellung von **Senfteigen** wird reines oder mit gewöhnlichem Mehl vermischtes Senfmehl mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt, dieser auf Leinwand gestrichen, mit einer dünnen Gaze bedeckt und so lange liegen gelassen, bis Röthung und heftiges Brennen entsteht.

2. **Charta sinapisata**, Senfpapier; mit entöltem Senfpulver überzogenes Papier. Es wird vor der Anwendung mit Wasser angefeuchtet.

3. **Spiritus Sinapis**, Senfspiritus. Senföl 1, Weingeist 49. Löschpapier oder Compressen werden damit befeuchtet und auf die Haut gebracht.

4. Oleum Sinapis aethereum, Senföl. Für sich wegen der heftigen Wirkung nicht anwendbar.

### 3. Gruppe des Cantharidins und Euphorbins oder der Phlogotoxine.

Pharmakologisch gehören dieser Gruppe zahlreiche heftig entzündungserregende, bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige, stickstofffreie Stoffe an. Anderartige Wirkungen rufen diese Stoffe entweder gar nicht hervor, oder sie treten der Entzündung gegenüber ganz in den Hintergrund.

Die wichtigste und wirksamste Substanz dieser Gruppe ist das in den spanischen Fliegen enthaltene Cantharidin, das im krystallisirten Zustande ein Säureanhydrid ist, mit Alkalien leicht lösliche, ebenfalls sehr wirksame Salze bildet und aus diesen durch Säuren wieder als Anhydrid abgeschieden wird.

Auch das Euphorbin des Euphorbiumharzes ist ein Anhydrid, das aber durch seine Umwandlung in die Euphorbinsäure unwirksam wird. Die letztere geht bei der Abscheidung aus ihren Salzen nicht wieder in das Anhydrid über.

Im spanischen Pfeffer sind das krystallisirbare, in Kalilauge lösliche und daraus durch Kohlensäure fällbare Capsaïcin, $C_9H_{14}O_2$, (Tresh, 1876) und vielleicht auch noch ein ölartiger, ebenfalls in Kalilauge löslicher Körper, das Capsicol (Buchheim 1872), die brennend schmeckenden und locale Reizung verursachenden Bestandtheile.

Cantharidin, Euphorbin und Capsaïcin sind in Alkohol, Aether, flüssigen Kohlenwasserstoffen und in fetten Oelen löslich und durchdringen in diesen Lösungen, also auch in Form von Salben und Pflastern, leicht die Epidermis.

Zu dieser Gruppe gehören ferner das dem Euphorbin analoge harzartige Mezereïn, welches in der Seidelbastrinde, von Daphne Mezereum, enthalten ist, ferner das krystallisirbare, mit Wasserdämpfen flüchtige Anemonin, $C_5H_4O_2$, welches den scharfen Bestandtheil verschiedener Anemone- und Ranunculusarten bildet, dann besonders das in den Anacardiumfrüchten und dem Giftsumach (Rhus Toxikodendron) vorkommende ölartige Cardol ($C_{21}H_{30}O_2$), sowie das dem letzteren ähnliche Paradisol (Buchheim 1872), dann der noch unbekannte scharfe Bestandtheil der Gartenraute (Ruta graveolens) und endlich auch das Crotonöl, von dem bei den Abführmitteln die Rede sein wird.

Das **Cantharidin** wirkt ungemein stark entzündungserregend. Weniger als 0,1 mg, mit etwas Oel auf die menschliche Haut gebracht, erzeugt in einigen Stunden Blasen. Besonders in Form seiner Alkalisalze wird es leicht resorbirt und an den verschiedensten drüsigen Organen, serösen Höhlen und Schleimhäuten ausgeschieden, an denen es dadurch leicht eine entzündliche Reizung verursacht. Besonders sind die Nieren dieser Cantharidinwirkung ausgesetzt, und es ist nicht selten, dass nach der Anwendung von Catharidenpflastern Nierenreizung mit Albuminurie und ausgebildeter Nephritis eintritt. Aber auch heftiges Erbrechen mit Entleerung blutigen Schleims hat man darnach beobachtet (Demme, 1887).

In früheren Zeiten wurden die Canthariden auch innerlich angewandt, im Alterthum hauptsächlich als Diureticum gegen Wassersucht, dann bei Krankheiten der Harn- und Genitalorgane,

gegen Gicht, Bronchitis und andere Krankheiten. In neuester Zeit ist das Cantharidin in Form von subcutanen Injectionen seines Kaliumsalzes bei Lungen- und Kehlkopftuberculose empfohlen worden, in der Absicht, an den kranken Geweben Exsudation hervorzurufen, die diesen nützen, den Bakterien aber schaden soll. Es ist leicht verständlich, dass eine entzündliche Reizung derartig erkrankter Gewebe in manchen Fällen eine Besserung herbeiführt, in anderen überhaupt ohne Einfluss ist und in einer letzten Reihe von Fällen die krankhaften Vorgänge und ihre Begleiterscheinungen nur steigert. Man hat in dieser Beziehung die gleichen Erfahrungen mit dem Cantharidin, wie gleichzeitig mit dem sogenannten Tuberculin gemacht. Für die subcutane Injection werden in den genannten Fällen nur sehr kleine Mengen von Cantharidin angewandt; gewöhnlich 0,2 mg alle zwei Tage, selten 0,3—0,4 mg. Aber selbst nach den kleineren Gaben können entzündliche Reizung der Injectionsstelle, Albuminurie und Harndrang auftreten.

Das Cantharidin wirkt nach seiner Resorption auch direct auf das Centralnervensystem. Nach subcutaner Injection eines cantharidinsauren Salzes bekommen Katzen heftiges Erbrechen, die Respiration wird auffallend beschleunigt, es tritt Benommenheit und Dyspnoë und schliesslich oft unter heftigen Convulsionen durch Respirationsstillstand der Tod ein. An diesen Thieren sowie bei Hunden wirken schon wenige mg tödtlich. Dagegen sind Hühner und Frösche ganz unempfindlich gegen das Gift. Gaben von 15—30 mg Cantharidin als Kaliumsalz subcutan injicirt bringen an Hühnern weder eine Entzündung noch eine andere Wirkung hervor (Radecki, 1866).

Die Wirkung des Cantharidins auf das Centralnervensystem hat anscheinend einen ähnlichen Charakter wie die des Carbols, kommt aber bei Vergiftungen an Menschen wegen der stark in den Vordergrund tretenden Entzündungserscheinungen kaum in zweiter Linie in Betracht.

Wenn das Cantharidin oder ähnliche specifisch reizende, aber bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige Stoffe in einem die Hautschmiere lösenden Vehikel, z. B. einer fettigen Salbe oder harzartigen Pflastermasse, auf die Haut gebracht werden, so durchdringen sie die Epidermis nur langsam, gelangen auf die Cutis und erzeugen zunächst nur hier eine exsudative Entzündung, die zu Blasenbildung führt, während die tieferen

Schichten noch ziemlich intact bleiben. Es kann daher die Heilung rasch und leicht ohne Eiterung und Gewebszerfall eintreten. Darauf beruht die Bedeutung der Cantharidenpflaster als blasenbildende Mittel im Gegensatz zum Senföl (vergl. S. 220).

Von den übrigen hierher gehörenden Stoffen sind nur locale Wirkungen bekannt. Die Tinctura Capsici ist ganz zweckmässig als Zusatz zu Einreibungen, wenn eine anhaltendere Wirkung gewünscht wird, als sie gewöhnlich bei der Anwendung von flüchtigen Stoffen zu erzielen ist.

1. **Cantharides**, spanische Fliegen; der ganze Käfer Lytta vesicatoria; enthalten etwa 0,4% Cantharidin ($C_{10}H_{12}O_4$), welches ausserdem in verschiedenen Käferarten der Gattung Mylabris vorkommt. Gaben **0,05!**, täglich **0,15!**

2. **Emplastrum Cantharidum ordinarium**, Spanischfliegenpflaster. Canthariden 2, Olivenöl 1, gelbes Wachs 4, Terpentin 1; enthält 25% Canthariden.

3. Emplastrum Cantharidum perpetuum, Zugpflaster. Enthält 10% Canthariden und 2,5% Euphorbiumharz. Zieht keine Blasen.

4. Collodium cantharidatum, Cantharidencollodium. Enthält auf 1 Thl. den ätherischen Auszug von 1 Thl. Canthariden; zieht Blasen.

5. Unguentum Cantharidum, Spanischfliegensalbe. Cantharidenöl 3, gelbes Wachs 2; auf 100 Salbe 20 Thl. Canthariden.

6. Oleum cantharitadum, Cantharidenöl. Canthariden 3, Olivenöl 10, im Dampfbad digerirt und ausgepresst. 7. Tinctura Cantharidum. Canthariden 1, Weingeist 10. Ehemals innerlich angewendet.

8. Euphorbium; Gummiharz der Euphorbia resinifera. Euphorbin vergl. oben.

9. **Tinctura Capsici**. Spanischer Pfeffer 1, Weingeist 10.

10. Fructus Capsici, spanischer Pfeffer; von Capsicum annuum. Capsaïcin und Capsicol vergl. oben.

## VIII. Abführmittel.

Die hierher gehörenden, dem Pflanzenreich entstammenden Abführmittel entsprechen in Bezug auf die Natur ihrer Wirkung den Hautreizmitteln. Wie die letzteren an der Haut, so rufen sie im Darmkanal eine Reizung oder Erregung hervor, die zu verstärkten peristaltischen Bewegungen und in Folge dessen zu einer raschen Entleerung des Darminhalts führt. Letzterer behält dabei eine flüssigere Beschaffenheit, weil er keine Zeit zur Eindickung findet.

Nach der Anwendung von Abführmitteln erfolgt an Hunden die Fortbewegung eines an einem Kautschukschlauch befestigten und durch eine Magenfistel in den Darm eingeführten und darauf

mit Wasser gefüllten Kautschukballons 2—7 mal so rasch als unter normalen Verhältnissen (Hess und Tappeiner, 1886).

Jede reizend wirkende Substanz, welche nach ihrem Uebergang in das Blut keine allgemeine Vergiftung verursacht, liesse sich auch als Abführmittel verwenden, wenn es möglich wäre, sie unter allen Umständen local auf den Darmkanal zu appliciren. Allein alle flüchtigen, sowie alle in Wasser leicht löslichen, krystalloïden und rasch resorbirbaren Stoffe gehen schon vom Magen aus in das Blut und die Gewebsflüssigkeiten über und gelangen in Folge dessen gar nicht in den Darmkanal. Das geschieht mit Leichtigkeit nur dann, wenn eine Substanz entweder im Mageninhalt unlöslich ist oder eine colloïde Beschaffenheit hat und dem entsprechend schwer resorbirt wird.

Die Wirkung dieser Klasse von Abführmitteln kann vorläufig nur von einer Verstärkung der peristaltischen Bewegungen, namentlich des Dickdarms abgeleitet werden. Die Bewegungen des Dünndarms sind auch unter normalen Verhältnissen so lebhaft, dass der Inhalt desselben noch im flüssigen Zustande bis in den Dickdarm gelangt. Hier beginnt die Eindickung, und erst wenn diese durch eine beschleunigte Entleerung verhindert wird, treten Durchfälle ein.

Eine Vermehrung der Flüssigkeitsmenge durch Steigerung der Darmsecretionen oder durch Transsudation erscheint zwar von vorne herein nicht unwahrscheinlich, hat sich aber bisher in keinem Falle nachweisen lassen, weder direct an Thiry'schen Darmfisteln (Thiry, 1864), noch bei der Einführung von Senna, Coloquinthen und Senföldämpfen in den nach dem Verfahren von Jacobj (1891) im erwärmten physiologischen Kochsalzbade blossgelegten völlig leeren und ruhigen Dünndarm und den theilweise gefüllten Dickdarm hungernder Kaninchen (A. Flemming, 1893), noch auch bei der chemischen Untersuchung der flüssigen Entleerungen, welche sich als Darminhalt und nicht als Transsudat erwiesen (Radziejewski, 1870). Wirkliche Transsudationen in den Darm kommen nur dann vor, wenn durch diese Mittel selbst oder beim Experimentiren mit denselben am blossgelegten Darm eine Entzündung des letzteren verursacht wird.

Meist wirken die Abführmittel dieser Klasse auf alle Elemente der Darmwand reizend und erregend. Daher tritt nach grösseren Gaben, insbesondere von Crotonöl, Gutti und Coloquinthen leicht Magen- und Darmentzündung (Gastroenteritis) ein. Die entzündliche Reizung, aber auch jede stärkere Peristaltik des Darms ist mit einer Hyperämie desselben verbunden, die in den intensiveren Graden zu Blutaustritt in und auf die Schleimhaut Veranlassung giebt. Diese Hyperämie erstreckt sich auch auf die benachbarten Beckenorgane. Am

schwangeren Uterus können dadurch Contractionen eingeleitet werden, die dann gewöhnlich mit Abort und Frühgeburt enden. Die schärferen Abführmittel müssen daher in der Schwangerschaft mit Vorsicht gehandhabt werden. Auch in fieberhaften Zuständen vermeidet man sie gern, weil jede Reizung das Fieber zu verstärken vermag.

Keines der hierher gehörenden Abführmittel ist für die subcutane Anwendung geeignet, weil sie meist nur bei localer Application die Peristaltik verstärken. Ob das Podophyllotoxin trotz seiner Giftigkeit für diesen Zweck brauchbar ist, lässt sich vorläufig noch nicht übersehen.

Eine schärfere pharmakologische Gruppirung der als Abführmittel benutzten Substanzen ist zwar vorläufig nicht möglich, immerhin aber können sie in der folgenden Weise gegliedert werden.

### 1. Gruppe des Crotonöls und Ricinusöls.

Das Crotonöl und Ricinusöl sind fette Oele, die daher den Magen unverändert passiren. Im Darm werden sie durch die Alkalien, die Galle und den pankreatischen Saft theils gelöst und emulsionirt, theils in freie Fettsäuren und Glycerin gespalten und verdaut. Dadurch finden sie hier die Bedingungen zur Entfaltung ihrer Wirkung, die in einer allgemeinen Reizung der Darmwand besteht.

Die wirksamen Bestandtheile dieser Oele sind nur sehr ungenügend bekannt. Im **Crotonöl**, welches an allen Applicationsstellen heftige Entzündung hervorbringt, scheint eine eigenartige Fettsäure, die Crotonolsäure, enthalten zu sein, die im freien Zustande auch an der Haut Entzündung hervorruft, während sie in Form ihres Glycerids hier unwirksam ist, im Darm jedoch abgespalten wird und zur Wirkung gelangt. Im gewöhnlichen Crotonöl findet sie sich zum Theil im freien Zustande (Buchheim und Krich, 1857; Buchheim, 1873).

Die abführende Wirkung des **Ricinusöls** hängt, nach Buchheim (1873) und nach den neuerdings ausgeführten Untersuchungen von H. Meyer (1890), von der Ricinolsäure ab, deren Glycerid die Hauptmasse des Oeles bildet. Doch ruft die freie Säure leichter als das Ricinusöl, nach grösseren Gaben sogar constant, Ekel und Erbrechen hervor (H. Meyer und Gram, 1890). Während aber das künstlich dargestellte Ricinolsäureglycerid an Katzen flüssige Darmentleerungen hervorrief (H. Meyer),

waren der Ricinolsäure-Aethylester und die aus ihm wieder frei gemachte Ricinolsäure, sowie ihre Natriumseife, die alle einen scharfen widerlichen Geschmack besassen, an Menschen selbst in Gaben von 30 g ganz unwirksam (Buchheim und Krich, 1857). Die Frage nach der Ursache der Wirksamkeit des Ricinusöls lässt sich daher nicht mit Sicherheit beantworten.

In den bei der Gewinnung des Oels durch Auspressen oder durch Extraction mit Aether und Alkohol entölten Samen bleibt eine Substanz zurück, die durch Wasser theilweise ausgezogen werden kann und ausserordentlich giftig ist, auch local entzündungserregend wirkt, bisher aber nicht isolirt werden konnte. Sie ist an verschiedene Eiweissstoffe gebunden und wird deshalb von manchen Autoren für eine Albuminsubstanz gehalten. Sie wird schon durch Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien unwirksam und ist daher wohl ein Anhydrid, welches wie das Euphorbin (vergl. S. 222) durch die Umwandlung in das Hydrat seine Wirksamkeit verliert. Im Ricinusöl ist dieses Ricinon sicher nicht enthalten (Dixson, unveröffentl. Unters.; H. Meyer).

1. Oleum Crotonis, Crotonöl; aus den Samen von Croton Tiglium. Gaben $^1/_{10}$—1 Tropfen oder **0,05!**, täglich bis **0,10!**

2. **Oleum Ricini,** Ol. Castoris, Ricinusöl; aus den enthülsten Samen von Ricinus communis. Gaben 20,0—30,0, mit aromatischen Thees, schwarzem Kaffee, Bier u. dergl. als Geschmackscorrigentien.

### 2. Gruppe des Jalapins und Elaterins.

In zahlreichen Arten der Gattung Convolvulus kommen verschiedene, aber einander sehr nahe stehende harzartige, stickstofffreie Säureanhydride vor, von welchen die abführende Wirkung dieser Droguen abhängt. Das Jalapin ist in einer besonderen Jalapenart enthalten, während der entsprechende Bestandtheil der gewöhnlichen Jalapenknollen Convolvulin genannt wird. In dem Scammoniumharz findet sich das Scammonin. Sie werden durch Alkalien besonders in der Wärme in unwirksame, in Wasser leicht lösliche Säuren umgewandelt.

Das Elaterin, der wirksame Bestandtheil der Eselsgurke und des daraus gewonnenen Elateriums, ist ebenfalls ein in Wasser unlösliches Säureanhydrid, von bitterscharfem Geschmack, das schon in Gaben von 4—5 mg an Menschen stark abführend wirkt.

Jalapin, unter welcher Bezeichnung auch das Convolvulin zu verstehen ist, und Elaterin bleiben wegen ihrer Unlöslichkeit im Magen unverändert und gelangen leicht in den Darm, wo sie von den Darmflüssigkeiten, insbesondere von der Galle, nach den gewöhnlichen Gaben gerade soweit gelöst werden, dass sie ihre erregende Wirkung auf die Darmwand entfalten können.

Das in den Coloquinthen enthaltene, schwer krystallisirbare, in Wasser lösliche Glykosid Colocynthin erzeugt im reinen Zustande nicht unter allen Umständen Durchfälle. Es bedarf daher anscheinend der Gegenwart colloïder Stoffe, wie sie sich in den Coloquinthen und dem Extract derselben finden, um seine sichere Ueberführung in den Darm zu vermitteln. Grössere Gaben dieses Abführmittels verursachen leicht Magen- und Darmentzündung.

Von den beiden wirksamen Bestandtheilen eines neueren Abführmittels, des Podophyllins, ist das Podophyllotoxin wenig, und das aus diesem entstehende und mit ihm isomere (Kürsten, 1891) Pikropodophyllin gar nicht in Wasser löslich. Beide sind stickstofffrei, krystallisirbar und gehören wahrscheinlich, wie Euphorbin, Jalapin und Elaterin, zu den Säureanhydriden. Ersteres erzeugt auch bei subcutaner Einspritzung heftige Durchfälle, ausserdem Erbrechen und Lähmungszustände des centralen Nervensystems. An Katzen erfolgt der Tod schon nach 1—5 mg des Podophyllotoxins (Podwyssotzki, 1880).

1. Tubera Jalapae, Jalapenknollen; die Wurzelknollen von Ipomea purga. Wirksamer Bestandtheil Convolvulin.

2. **Resina Jalapae**; durch Ausziehen der Jalapenknollen mit Weingeist gewonnen; besteht zum grossen Theil aus Convolvulin. Gaben 0,03—0,20 in Pillen, meist mit anderen Abführmitteln, besonders mit Aloë und Rhabarber.

3. **Sapo jalapinus.** Jalapenharz 4, medicinische Seife 4, verd. Weingeist 8, auf 9 Thl. eingedampft. Gaben 0,1—0,3.

4. **Pilulae Jalapae.** Jalapenseife 3, Jalapenpulver 1; Pillen von 0,1 Gewicht. Gaben 2—6 Stück.

*5. Das **Elaterium anglicum,** der in Wasser unlösliche Antheil des Saftes der Eselsgurke, von Momordica Elaterium, findet sich in der deutschen Pharmakopöe nicht, ist aber ganz zweckmässig. Gaben 0,01—0,10.

6. Fructus Colocynthidis, Coloquinthen; die geschälte kürbisartige Frucht von Citrullus Colocynthis. Wirksamer Bestandtheil ist das in Wasser lösliche (1:8), sehr bitter schmeckende Glykosid Colocynthin. Gaben 0,01—0,1—**0,5**!, täglich **1,5**!, in Pulvern oder Pillen.

7. **Extractum Colocynthidis**; mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,01—**0,05**!, täglich bis **0,2**!

8. Tinctura Colocynthidis. Coloquinthen 1, Weingeist 10. Gaben 5—10 Tropfen bis **1,0**!, täglich bis **5,0**!

9. Podophyllinum, Podophyllin; der in Wasser unlösliche Antheil (Resinoïd) aus dem weingeistigen Extract von Podophyllum peltatum. Wirksame Bestandtheile Podophyllotoxin und Pikropodophyllin; sie sind stickstofffrei, krystallisirbar und gehören vielleicht zu den Säureanhydriden. Gaben 0,02—0,10 in Pillen.

### 3. Gruppe des Chrysarobins und Cathartins.

Zu dieser Gruppe gehören von Abführmitteln Senna, Rhabarber, Faulbaumrinde und Aloë, denen sich wohl auch das Gutti anschliesst. In diesen Droguen finden sich verschiedene Anthracenderivate, theils, wie die Chrysophansäure, für sich, theils mit Kohlehydraten zu Glykosiden verbunden. Das Chrysarobin, welches durch Oxydation in Chrysophansäure übergeht, bildet den Hauptbestandtheil des sogenannten Goapulvers, lässt sich aber auch in der Senna nachweisen (1885).

Das Glykosid der **Sennesblätter** ist das völlig colloïde, in Wasser sehr leicht lösliche, stickstofffreie Cathartin oder die Cathartinsäure, die leicht zersetzlich ist und bei der Spaltung gelb gefärbte Anthracenderivate liefert.

Nachdem zuerst festgestellt war, dass in der Senna eine im freien Zustande in Wasser und auch in wässrigem Alkohol lösliche, wirksame Substanz von saurem Charakter an Calcium oder Magnesium gebunden, enthalten ist (Buchheim und seine Schüler Tundermann, 1856; Sawicki, 1857; Baumbach, 1857; Fudakowsky, 1859), welche Baumbach Cathartinsäure nannte, erkannte Kubly (1865) dann ihre glykosidische Natur, hielt sie aber für stickstoff- und schwefelhaltig. Stockman (1885) endlich zeigte, dass sie weder Stickstoff noch Schwefel enthält.

Das Cathartin oder ähnliche colloïde, säureartige Glykoside finden sich auch in der **Rhabarberwurzel** und der **Faulbaumrinde**. In der letzteren kommt auch das krystallisirbare Glykosid Frangulin vor, das durch Säuren nicht in Frangulinsäure, sondern in das, Emodin genannte, Trioxymethylanthrachinon und eine Glykose gespalten wird (Schwabe, 1888).

In der frischen Faulbaumrinde lässt sich das Frangulin nicht nachweisen; es entsteht daher wahrscheinlich aus dem colloïden Glykosid. In den drei letztgenannten Droguen, namentlich reichlich in der Rhabarber, finden sich auch noch andere Anthracenabkömmlinge, die vielleicht alle einfache oder intermediäre Spaltungsproducte der Cathartinsäure sind. Aehnlichen Bestandtheilen verdankt die, Cascara sagrada genannte,

amerikanische Faulbaumrinde von Rhamnus Purshiana ihre abführende Wirkung.

Die wirksamen Bestandtheile der **Aloë** sind die Aloïne. Das Aloïn der Barbados-Leberaloë ist ein eigenartiges, in Wasser lösliches, stickstofffreies, krystallinisches Anthracenderivat von gelber Farbe. Verschieden davon ist das in Wasser fast unlösliche, ebenfalls gut krystallisirende Nataloïn der Natal-Leberaloë. Diese Aloësorten, namentlich aber die sogenannte Aloë lucida, bestehen zum Theil aus einer in Wasser löslichen, harzartigen Masse, welche sehr wirksam ist und amorphes Aloïn zu sein scheint.

Das reine **Guttiharz** oder die Gambogiasäure gehört wahrscheinlich nicht zu den Anthracenabkömmlingen, schliesst sich aber in pharmakologischer Hinsicht diesen am nächsten an.

Die einfachen Anthracenderivate wirken an allen Applicationsstellen reizend und entzündungserregend. Man hat deshalb das Chrysarobin, dem diese Wirkung in höherem Grade zukommt, wie den Theer gegen Hautkrankheiten angewandt. Wahrscheinlich wirkt es gleichzeitig auch adstringirend und antiseptisch.

Im Darm erzeugen alle diese Stoffe, auch die genannten Glykoside, die an den äusseren Applicationsstellen sich indifferent verhalten, verstärkte peristaltische Bewegungen, und wirken deshalb abführend. Selbst das Chrysarobin hat man für diesen Zweck anzuwenden versucht. Doch reizt es in abführenden Gaben gleichzeitig den Magen zu stark. Die Chrysophansäure führt nicht regelmässig Stuhlentleerungen herbei, weil sie leicht resorbirt wird. Von den reinen Substanzen wirken prompt abführend das Frangulin (Buchheim und Samelson, 1858; Bäumker, 1880) und das Cathartin (Stockman, 1885). Namentlich das letztere würde sich auch für die praktische Anwendung eignen. In einem Sennaaufguss wird die Wirkung des letztgenannten Bestandtheils noch wesentlich dadurch unterstützt und befördert, dass in jenem reichliche Mengen schleim- oder gummiartiger Stoffe und durch Alkalicarbonate nicht fällbarer Magnesiumverbindungen enthalten sind. Dadurch wird der Uebergang des Cathartins und der übrigen Anthracenderivate in die tieferen Theile des Darms wesentlich begünstigt und die Wirkung unter allen Umständen sicher gestellt.

Nach der Einspritzung eines Sennaaufgusses in das Blut von Thieren hat man ebenfalls Durchfälle auftreten sehen. Wahr-

scheinlich wirkt daher das Cathartin erregend auf die motorischen Ganglien des Darms. An Kaninchen liessen sich durch die reine Substanz bei dieser Anwendungsweise allerdings keine Durchfälle erzielen. Jedenfalls verursacht die Senna am wenigsten leicht eine entzündliche Reizung des Darms und kann daher die ausgedehnteste Anwendung finden, auch in solchen Zuständen, in denen jede Darmreizung vermieden werden muss. Ihre Wirkung ist unabhängig von der Galle im Darm (Buchheim und Baumbach, 1858) und sie eignet sich deshalb auch als Abführmittel bei Verschluss des Gallenausführungsganges.

Das krystallisirbare Aloïn ist an sich wenig wirksam. Es entsteht aber aus ihm, anscheinend auch im Darm, durch Zersetzung jene oben erwähnte amorphe Modification, die sich in allen Aloësorten, namentlich in der Aloë lucida, schon vorgebildet findet und die Wirkung allein zu bedingen scheint. Bei der letzteren spielt auch die Galle eine bisher noch nicht aufgeklärte Rolle. Wenigstens wirkte Aloë für sich in Form von Klystieren nicht anders als lauwarme Flüssigkeiten überhaupt, während nach Zusatz von Ochsengalle heftige Reizung und Entzündung des Mastdarms sich einstellten (Buchheim und Sokolowski und v. Cube, 1859). Das in Wasser unlösliche Natalaloïn wirkt nur in Gegenwart von Alkalien sicher abführend (H. Meyer, 1891).

Auch die Gambogiasäure ist im reinen Zustande weniger wirksam, als die gleiche Menge Gutti (Christison, 1837), weil das Gummi, welches fast den vierten Theil der Drogue ausmacht, sowohl die Emulsionirung des Harzes befördert (Buchheim, 1849), als auch in der wiederholt angegebenen Weise als Colloïd den Uebergang der in Wasser ein wenig löslichen Gambogiasäure in den Darm begünstigt. Ihr Natriumsalz verursacht bei subcutaner Injection phlegmonöse Entzündung.

Chrysophansäure, Chrysarobin und Aloïn werden ziemlich leicht resorbirt. Das Chrysarobin geht wenigstens zum Theil in Chrysophansäure und diese selbst unverändert in den Harn über, der in Folge dessen nach dem Gebrauch von Senna und Rhabarber auf Zusatz von Alkalien roth wird. Bei der Ausscheidung entsteht besonders nach Aloïn leicht Nierenreizung und Nephritis, an der hauptsächlich die Epithelien der Harnkanälchen durch nekrotischen Zerfall und das Stroma der Rinde betheiligt sind (vergl. Mürset, 1885).

1. **Folia Sennae**, Sennesblätter; Fiederblättchen von Cassia angustifolia (indische Sorte) und C. acutifolia (alexandrinische Sorte); letztere mit den Blättchen von Cynanchum Arghel untermischt. Wirksame Bestandtheile vergl. S. 229. Gaben 0,5—4,0, als Aufguss.

Die durch Ausziehen mit Alkohol von den unangenehm bitterlich und kratzend schmeckenden Bestandtheilen befreiten Sennesblätter (**Folia Sennae spiritu extracta**) fehlen in der Pharmakopöe, obgleich sie sehr zweckmässig sind.

2. Species laxantes, abführender Thee, St. Germain-Thee. Sennesblätter 16, Fliederblüthen 10, Fenchel 5, Anis 5, Weinstein 2,5, Weinsäure 1,5. Gaben 5,0—15,0 auf 100 Aufguss, stündlich 1—2 Esslöffel.

3. **Infusum Sennae compositum**, Wiener Trank. Sennesblätter 1, heisses Wasser 7; der Colatur werden zugesetzt Seignettesalz 1, gewöhnl. Manna 3. Esslöffelweise bis Stuhlentleerung eintritt.

4. Syrupus Sennae. Aus Sennesblätter 10, Fenchel 1, auf 100 Syrup bereitet. Gaben bei Kindern theelöffelweise.

Der **Syrupus Sennae cum Manna** wird beim Dispensiren aus gleichen Theilen Syrupus Sennae und Syrupus Mannae zusammengesetzt. Bei Kindern theelöffelweise.

5. Electuarium e Senna, Sennalatwerge. Sennesblätter 10, weiss. Syrup 40, gereinigtes Tamarindenmus 50. Gaben 1—2 Theelöffel.

6. Pulvis Liquiritiae compositus, Brustpulver. Zucker 6, Sennesblätter 2, Süssholz 2, Fenchel 1, gereinigt. Schwefel 1. Ganz irrationell, weil der Schwefel in dieser Combination gar keinen Zweck hat.

7. **Radix Rhei**, Rhabarber; die geschälten Rhizome von Rheumarten Hochasiens, vorzüglich wohl R. officinale. Der wirksame Bestandtheil ist dem der Senna nahestehend, vielleicht mit ihm identisch. Gaben 0,1—0,5; als Abführmittel 0,5—1,0, in Pulvern, Pillen und Aufgüssen.

8. Extractum Rhei; mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,2—0,8.

9. **Extractum Rhei compositum**. Rhabarberextract 6, Aloëextract 2, Jalapenharz 1, medicinische Seife 4. Gaben 0,2—0,3, in Pillen.

10. Syrupus Rhei. Rhabarber 10, Zimmtwasser 20, Kaliumcarbonat 1, Borax 1 auf 200 Syrup.

11. Tinctura Rhei aquosa. Rhabarber 10, Borax 1, Kaliumcarbonat 1, Wasser 90, Weingeist 9; auf 85 der erhaltenen Colatur 150 Zimmtwasser. Veraltet! Hat höchstens die Bedeutung eines „arzneilich" schmeckenden Mittels.

12. Tinctura Rhei vinosa. Rhabarber 8, Pomeranzenschalen 2, Cardamomen 1, Xereswein 100; in 7 Filtrat wird 1 Zucker aufgelöst. Hat nur die Bedeutung einer aromatischen Tinctur.

13. **Pulvis Magnesiae cum Rheo**, Kinderpulver. Rhabarber 3, Magnesiumcarbonat 12, Fenchelölzucker 8. Gaben messerspitzen- bis theelöffelweise.

14. Cortex Frangulae, Faulbaumrinde; von Rhamnus Frangula. Wirksame Bestandtheile vergl. S. 229. Enthält viel Gerbsäure und macht

daher leicht Kolikschmerzen. In der Armenpraxis viel gebraucht. Gaben 15,0—30,0, als Abkochung.

15. Extractum Frangulae fluidum; 100 Faulbaumrinde auf 100 Fluidextract. Gaben esslöffelweise.

16. Fructus Rhamni catharticae, Semen Spinae cervinae, Kreuzdornbeeren; von Rhamnus cathartica. Wirksame Bestandtheile ähnlich oder identisch mit denen der Faulbaumrinde. 17. Syrupus Rhamni catharticae. Saft der frischen Kreuzdornbeeren 35, Zucker 65 auf 100 Syrup, welcher violett ist.

18. **Aloë**, Aloë; der eingedickte Saft der Blätter verschiedener Aloëarten des Caplandes. Aus dem krystallisirbaren Aloïn entsteht die wirksamere amorphe Modification durch Umwandlung im Darmkanal und durch Erhitzen mit Wasser. Gaben 0,1—0,3, in Pillen.

19. **Extractum Aloës.** Aloë 1 in 5 Wasser gelöst, und die klare Lösung eingedampft. Gaben wie bei Aloë.

20. Tinctura Aloës. Aloë 1, Weingeist 5.

21. Tinctura Aloës composita. Enzianwurzel, Rhabarber, Zitwerwurzel, Safran je 1, Aloë 6, verd. Weingeist 200. Gehört eigentlich zu den bitteren Mitteln. Gaben $1/2$—1 Theelöffel.

22. Pilulae aloëticae ferratae. Entwässertes Ferrosulfat und Aloë je 1, mit Weingeist zu Pillen von 0,1 verarbeitet. Ganz unzweckmässig, weil diese Combination gar keinen Sinn hat.

23. **Gutti**, Gummigutt; das Gummiharz der Garcinia Morella (Hebradendron gambogioïdes), besteht aus 72 % der gelben, sich mit Alkalien zu rothen Salzen verbindenden Gambogiasäure, 23 % Gummi und 5 % Wasser. Gaben 0,01—0,15—**0,5!**, täglich bis **1,0!**, in Pillen oder Emulsionen.

---

**Chrysarobinum**, aus dem in den Höhlungen der Stämme von Andira Araroba ausgeschiedenen Secret. Anwendung gegen Hautkrankheiten in Form von Salben (1:10).

## IX. Mittel gegen Darmparasiten, Anthelminthica.

Die zur Abtreibung von Darmparasiten verwendeten Mittel, welche eigentlich zu den Desinfectionsmitteln zu rechnen sind, müssen in Bezug auf den Uebergang aus dem Magen in den Darm ähnliche Verhältnisse bieten, wie die Abführmittel, d. h. schwer resorbirt werden.

Im Darm angekommen haben sie nicht wie die Abführmittel die Aufgabe, verstärkte peristaltische Bewegungen zu erzeugen, sondern sind dazu bestimmt, auf Bandwürmer, Spulwürmer und andere Parasiten derartig einzuwirken, dass diese entweder getödtet oder krank gemacht oder einfach in den unteren Theil des Darms getrieben werden. In beiden Fällen kann dann ihre Entleerung durch Abführmittel leicht erfolgen.

Diesen Anforderungen entsprechen einigermassen auch flüchtige Substanzen, indem deren Dämpfe sich leicht bis in den Darm hinein verbreiten und die Parasiten gleichsam vor sich her in die tieferen Theile des letzteren treiben. So erklären sich die Erfolge, die man von der in Amerika versuchten Anwendung des Chloroforms als Bandwurmmittel gesehen hat.

Bei der Abtreibung der Bandwürmer müssen besondere Regeln eingehalten werden, wenn die Kur gelingen soll. Es kommt darauf an, die Zeit zu wählen, in der Glieder der Taenia mit den Fäces abgehen, ferner durch eine geeignete Diät die Menge des Darminhalts zu verringern, sodann das Bandwurmmittel zu verabreichen und schliesslich rechtzeitig ein Abführmittel von passender Stärke folgen zu lassen, so das in kurzer Zeit zwar reichliche Stühle eintreten, ohne dass diese indess eine zu flüssige, wässrige Beschaffenheit annehmen. Die Ausführung dieser Regeln erfordert einige Uebung, und dadurch erklären sich die Erfolge, die zuweilen einzelne „Bandwurmdoctoren" auf diesem Gebiete erzielen.

Von den eigentlichen Anthelminthica ist nicht jedes bei allen Parasiten wirksam. Selbst die einzelnen Bandwurmarten verhalten sich gegen das gleiche Mittel verschieden.

Das Extract der **Farnwurzel** wird mit Vorliebe gegen den Bothriocephalus latus gebraucht. Das Wirksame ist die amorphe, leicht in Alkalien, nicht aber in Wasser lösliche Filixsäure, $C_{35}H_{42}O_{13}$. Sie verursacht an Kaninchen nach der innerlichen Darreichung von durchschnittlich 0,5 g entzündliche Zustände des Magens und Darmkanals und führt binnen 1—2 Tagen den Tod unter tetanischen Krämpfen durch gleichzeitige Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens herbei. Bei der Injection in das Blut sind für eine solche Vergiftung mit tödtlichem Ausgang schon Gaben von 0,1 g ausreichend. Aus der Filixsäure entsteht ihr krystallinisches Anhydrid oder Lacton, das Filicin, welches durch Alkalien leicht in die Säure zurückverwandelt wird, selbst aber ganz unwirksam ist (Poulsson, 1891). Auch Bandwürmer vermag das, früher krystallisirte Filixsäure genannte, Filicin nicht abzutreiben (Buchheim und Rulle, 1867).

Nach grösseren Gaben Filixextract hat man an Menschen Vergiftungen beobachtet und in einzelnen Fällen den Tod eintreten sehen. Es stellten sich zuerst Reizungserscheinungen seitens des Magens und Darmkanals ein, bestehend in Erbrechen, Durchfällen und zuweilen Leibschmerzen, bald gesellten sich Lähmungszustände des Centralnervensystems und wohl auch

Herzschwäche hinzu, die sich durch Benommenheit, Ohnmachtsanfälle, Somnolenz und Sopor kund gaben und unter Zuckungen oder ausgesprochenen Krämpfen zum Tode führten. Bei der Erholung kam vorübergehende Blindheit vor.

Die **Granatrinde** erweist sich hauptsächlich gegen Taenia solium wirksam. Sie wird in Form einer wässrigen Abkochung gebraucht, welche bedeutende Mengen von Gerbsäure enthält und deshalb leicht Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle verursacht. Zu diesen Magen- und Darmerscheinungen gesellen sich bei stärkeren Vergiftungen Kopfschmerz, Schwindel Sehstörungen, Betäubung, krampfartiges Zittern in den Gliedern und selbst ausgesprochene Convulsionen.

Als wirksamer Bestandtheil, von dem auch diese Gehirnsymptome abhängen, wird das von Tanret (1878) beschriebene, in der Granatrinde neben anderen ähnlichen Basen enthaltene und gegen alle Regeln der Terminologie Pelletierin genannte Alkaloïd angesehen. Doch sind bisher nur die unter diesem Namen in den Handel gebrachten Präparate pharmakologisch untersucht worden und haben hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkungsweise nicht annähernd eine Uebereinstimmung gezeigt. Während v. Schroeder (1884) mit einem Pelletierin experimentirte, das selbst bei der Einspritzung in das Blut erst in Gaben von 0,3 g den Tod von Kaninchen herbeiführte, betragen die tödtlichen Gaben der von Coronedi (1894) untersuchten Präparate bei gleicher Applicationsweise an Kaninchen für 1 kg Körpergewicht nur 0,012—0,04 g. Die Wirkungen bestehen im Allgemeinen in Lähmung der Gebiete des Mittelgehirns (Collaps), tetanischen Krämpfen und Muskelveränderungen und gleichen denen des Veratrins (v. Schroeder, 1884). Doch scheint nach manchen Präparaten im Vergleich zu den Krämpfen die Lähmung besonders in den Vordergrund zu treten.

An Menschen hat man nach 0,4—0,5 g Schwindel- und Schwächegefühl, Nebelsehen, Ameisenkriechen, zuweilen Uebelkeit und Wadenkrämpfe beobachtet.

Auf Bandwürmer wirkt das Pelletierin sehr giftig. Ein Zusatz von 10 mg eines Salzes desselben zu 100 g einer indifferenten Kochsalzlösung tödtet diese Thiere sehr rasch (v. Schroeder, 1884). Das reine oder mit den übrigen Alkaloïden der Granatrinde vermischte Pelletierin ist daher in Gaben von 0,3—0,5 g mit grossem Erfolg bei Bandwurmkuren angewendet worden.

Vortheilhaft ist die gerbsaure Verbindung, welche nicht so leicht resorbirt wird und daher sicherer in die tieferen Theile des Darms gelangt. Das Abführmittel wird 1—2 Stunden später gegeben.

Die **Kosoblüthen,** deren wirksamer Bestandtheil das amorphe Kosotoxin ist, aus dem das krystallinische, wenigstens an Fröschen unwirksame Kosin entsteht (Leichsenring, 1894) werden gegen beide Bandwurmarten empfohlen, die **Kamala** bei Taenia bevorzugt. Beide Mittel verursachen in grösseren Gaben Durchfälle ohne wesentliche Nebenerscheinungen, so dass man insbesondere nach der Anwendung der Kamala die Abführmittel fortlassen kann.

Das **Santonin,** der wirksame Bestandtheil der Wurmsamen, gilt unbestritten als souveränes Mittel gegen Spulwürmer. Es tödtet die letzteren aber nicht, sondern verleidet ihnen, wenn es in den Darm gelangt, durch einen noch unbekannten Umstand bloss den Aufenthalt im Dünndarm, so dass sie in den Dickdarm hinabwandern (v. Schroeder, 1885), wo sie dann meist ohne Abführmittel mit dem Stuhl entleert werden.

Das Santonin wirkt in eigenartiger Weise auf das Gehirn und hat bei Kindern zu Vergiftungen Veranlassung gegeben. Unter den Gehirnerscheinungen ist das Gelb- und Violettsehen besonders auffällig. Ersteres tritt leicht schon nach arzneilichen Gaben ein.

Nach 0,5—2,0 g Santonin bei Erwachsenen und 0,1—0,7 g bei Kindern hat man die folgenden Symptome beobachtet, unter denen die Krämpfe die constantesten sind: Benommenheit, Schwindel, Flimmern vor den Augen, Geruchs- und Geschmackshallucinationen (E. Rose, 1861), Aphasie (Dunoyer, 1884), Kopfschmerz, Müdigkeit und Schwächegefühl, unangenehme Sensationen in der Magengegend, Uebelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Zittern der Glieder, convulsivische Zuckungen und Bewegungen in den Gesichts-, Augen- und Kiefermuskeln, zitternde Stimme (Binz, 1877), allgemeine, zuweilen anfangs einseitige (Binz), anfallsweise auftretende Convulsionen, Somnolenz, Sopor, Sistiren der Respiration. Endlich kommen Albuminurie und bei Menschen und Hunden auch Hämaturie vor (Demme 1891; Jaffé, 1890).

Convulsionen, tetanische Zustände und Athemstillstand bedingen den Charakter der Santoninvergiftung auch bei Säugethieren. An Fröschen geht den Krämpfen Lähmung voraus. Aehnlich wirken verschiedene Isomere und Derivate des Santonins (Coppola, 1887).

Im Harn tritt nach Santoningebrauch ein gelber, durch Alkalien roth werdender Farbstoff auf, und es findet sich in demselben ausserdem ein durch Oxydation entstandenes Umwandlungsproduct des Santonins, das Santogenin (Jaffé, 1890).

1. **Rhizoma Filicis**, Farnwurzel; das ungeschälte Rhizom sammt Blattblasen des Aspidium Filix mas. Die wirksamen Bestandtheile S. 234. Die Wurzel enthält auch eine eigenartige Gerbsäure. Gaben 4,0—5,0, im Ganzen 15,0—30,0.

2. **Extractum Filicis**; durch Ausziehen der Farnwurzel mit Aether hergestellt. Grünliches, nicht zu dünnes Extract, mit weisslichen Körnchen von Filicin durchsetzt. Die Gaben werden sehr verschieden angegeben; 2,0—4,0 und 10,0—15,0 auf 2—3 Mal in Pillen und Latwergen zu nehmen; erstere sind vielleicht bei Bothriocephalus schon ausreichend.

3. **Cortex Granati**, Granatrinde; Stamm- und Wurzelrinde von Punica Granatum. Neben dem flüchtigen, leicht verharzenden, krystallisirbare Salze bildenden Pelletierin ($C_8H_{13}NO$) finden sich in der Drogue noch andere Basen (Tanret); ausserdem viel Gerbsäure. Gaben 30,0 bis 100,0 als Macerationsdecoct in 2 Gaben zu nehmen.

4. **Flores Koso** (Kosso, Kusso) Kosoblüthen; die weiblichen Blüthen oder Blüthenrispchen der Hagenia abessinica. Gaben 15,0—20,0; 30,0—40,0 (Ziemssen), als Schüttelmixtur, in Oblaten und Latwergen auf 2 Mal zu nehmen.

5. Kamala, Kamala; der von den Früchten der Mallotus philippinensis (Rottlera tinctoria) abgeriebene Ueberzug. Das Wirksame scheint eine harzartige Masse (Kamalin) zu sein. Gaben 10,0—15,0, als Schüttelmixtur oder Latwerge.

6. Flores Cinae, Wurmsamen; die Blüthenköpfchen der turkestanischen Form der Artemisia maritima. Enthalten Santonin. Gaben 0,25—4,0.

7. Santoninum, Santonin ($C_{15}H_{18}O_3$); ist das Anhydrid der Santoninsäure. Sehr wenig in Wasser lösliche Krystalle, die sich am Lichte rasch gelb färben. Gaben 0,03—0,05—**0,1!**, täglich **0,5!**

8. **Trochisci Santonini**, Santoninpastillen; enthalten je 0,025 Santonin. Gaben 1—2 Stück.

## X. Adstringentien.

Alle Substanzen, welche mit den eiweissartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste Verbindungen eingehen, bringen, in kleineren Mengen angewendet, besonders leicht an Schleimhäuten Veränderungen der Gewebe hervor, die man als Zusammenziehung derselben aufgefasst und Adstringirung genannt hat. Von dieser adstringirenden Wirkung wird weiter unten in dem Kapitel über die localen Wirkungen der Metallverbindungen ausführlicher die Rede sein. Hier haben wir es speciell mit den Gerbsäuren zu thun, die fast ausschliesslich dieser Wirkung wegen in der Therapie eine so grosse Rolle spielen.

### Gruppe der Gerbsäuren.

Die im Pflanzenreich in grosser Anzahl allgemein verbreiteten, als Gerbsäuren oder Gerbstoffe bezeichneten Sub-

stanzen stimmen trotz mancherlei ziemlich weitgehender chemischer Verschiedenheiten darin fast vollständig mit einander überein, dass sie mit den leimgebenden Gewebsbestandtheilen ausserordentlich feste Verbindungen (Leder) bilden, sowie Eiweissstoffe, Leim und andere Albuminoïde aus ihren Lösungen in Form ähnlicher, aber weniger fester Verbindungen fällen.

Von der Bildung solcher Verbindungen hängt die Adstringirung ab. Die Gerbsäuren rufen letztere in sehr reiner, typischer Form hervor, wenn sie in kleinen Mengen und in Form ihrer verdünnten Lösungen applicirt werden. Im Uebermass angewandt erzeugen sie dagegen an den Schleimhäuten entzündliche Reizung und Aetzung. So wohlthätig der Genuss gerbsäurehaltiger Weine in manchen Fällen ist, so leicht kann in anderen durch den Missbrauch derselben Magenkatarrh herbeigeführt werden.

Da alle Gerbsäuren mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheilen Verbindungen eingehen, so wirken sie in gleicher Weise adstringirend und können ohne Unterschied die gleiche Verwendung finden.

Das Tannin oder die Galläpfelgerbsäure, welche im Handel in genügender Reinheit vorkommt, ist namentlich in solchen Fällen zweckmässig, in denen sie unmittelbar auf die erkrankte Localität gebracht werden kann. Sie dient daher vorzugsweise für Waschungen der Haut und bei der Behandlung verschiedener Schleimhäute.

Da das Tannin nach der innerlichen Anwendung der gewöhnlichen arzneilichen Gaben sehr rasch an eiweissartige Stoffe gebunden wird, die sich im Inhalt oder an der Schleimhaut des Magens finden, so kann es in wirksamer Form nicht in den Darm gelangen. Dort wird vielleicht die Eiweissverbindung durch die Alkalien wieder zersetzt, aber dann kann von einer adstringirenden Wirkung vollends nicht die Rede sein, weil das Tannin von dem Alkali festgehalten wird. Für die Adstringirung im Darmkanal wird an Stelle des Tannins neuerdings das in Wasser unlösliche, aber dennoch adstringirend wirkende Diacetyltannin unter dem Namen Tannigen in Vorschlag gebracht, welches sich bei Katzen unverändert in den Faeces nachweisen lässt.

Sollen bei der Behandlung von Darmkatarrhen Gerbsäuren in den Darm übergeführt werden, so ist es zweckmässig, statt des reinen Tannins gerbsäurereiche rohe Pflanzenbestandtheile anzuwenden. Zu diesen gehören die eingedickten Extracte zahlreicher Pflanzen, darunter das officinelle Catechu, welches in-

dessen vor dem Kino, dem Ratanhia- und dem Tormentillwurzelextract und vor anderen ähnlichen Präparaten keinen besonderen Vorzug besitzt.

Aus diesen Extracten werden die Gerbsäuren, wie man annehmen kann, nur allmälig ausgelaugt und gelangen deshalb leichter unverändert in den Darmkanal. Besonders aber sind es auch in diesem Falle die colloïden, gummi- und schleimartigen Bestandtheile solcher Präparate, welche in der bereits mehrfach erwähnten Weise (vergl. S. 191) die Resorption der Gerbsäuren erschweren und ihren Uebergang in den Darmkanal begünstigen. Es ist daher ganz empfehlenswerth, den Einfluss der colloïden Substanzen dadurch zu verstärken, dass man die gerbsäurehaltigen Mittel mit schleimigen Abkochungen nehmen lässt.

Die Resorption der Gerbsäuren kann nur in Form der Alkali- oder gelösten Eiweissverbindungen erfolgen. Eine adstringirende Wirkung auf innere Organe ist von diesen Verbindungen nicht zu erwarten.

Im Harn finden sich nach dem Einnehmen von Tannin bei Menschen und Thieren die gewöhnlichen Zersetzungsprodukte desselben, Gallus- und Pyrogallussäure (Wöhler und Frerichs), daneben aber auch ein Körper, welcher Tannin sein könnte, jedenfalls wie dieses Eiweiss und Leim fällt (Schultzen, 1863, Lewin, 1880). Nach der Injection von freiem Tannin in den Magen von Hunden enthält der Harn nur sehr geringe Mengen von dieser Substanz, bedeutend grössere dagegen, wenn das Tannin zugleich mit Alkalien in den Magen gebracht wird (Stockman, 1886).

Ob diese Substanz unveränderte Gerbsäure ist, welche in den Nieren an der Stelle, wo die Bildung des sauren Harns stattfindet, aus ihren Eiweiss- und Alkaliverbindungen in Freiheit gesetzt wird und ob sie an diesen Organen eine Adstringirung hervorbringt, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Obgleich die Möglichkeit eines solchen Verhaltens nicht geleugnet werden darf, so giebt es doch keine weiteren Thatsachen, welche eine derartige Annahme zu stützen geeignet sind.

Man unterscheidet Gerbsäuren, welche wie das Tannin bei der trockenen Destillation Pyrogallol geben und mit Eisensalzen schwarzblau gefärbte Verbindungen bilden, und solche, die Brenzcatechin und grüne Eisenverbindungen liefern. Auf die praktische Anwendung hat es keinen Einfluss, ob die in einer Drogue

enthaltene Gerbsäure der einen oder der anderen Kategorie angehört.

1. **Acidum tannicum**, Galläpfelgerbsäure, Tannin; Anhydrid der Gallussäure. Weisses oder gelbliches, in 1 Wasser, 5 Weingeist und 8 Glycerin lösliches Pulver. Gaben 0,05—0,5, täglich bis 2,0, in schleimigen Mixturen. Aeusserlich in den verschiedensten Formen.

2. **Gallae**, Galläpfel; die durch die Gallwespe hervorgerufenen Auswüchse an Quercus lusitanica. Sie enthalten 60—70 % Tannin.

3. Tinctura Gallarum. Galläpfel 1, Weingeist 5.

4. Cortex Quercus, Eichenrinde; von Quercus Robur. Enthält Eichengerbsäure, welche bei der Zersetzung Eichenroth liefert.

5. Folia Uvae ursi, Bärentraubenblätter; von Arctostaphylus Uva ursi. Enthalten Arbutin, Urson und Gerbsäure. Sie haben nach mehrfach übereinstimmenden Angaben diuretische Wirkungen, die nicht von dem Arbutin abhängen (Paschkis, 1884). Gaben täglich 10,0—20,0, als Aufguss.

6. **Catechu;** Extract aus Uncaria Gambir und Areca Catechu. Die Catechugerbsäure ist das Monanhydrid des Catechins. Letzteres fällt Eiweiss, aber nicht Leim. Gaben 0,3—1,0, täglich bis 5,0, in Pulvern und schleimigen Abkochuungen.

7. Tinctura Catechu. Catechu 1, Weingeist 5.

8. **Radix Ratanhiae,** peruanische Ratanhia; Wurzeläste der Krameria triandra. Enthält die glykosidische Ratanhiagerbsäure. Zweckmässig ist das in der Pharmakopöe fehlende Extract. Gaben 1,0—2,0, täglich bis 10,0—20,0, als Abkochung mit schleimigen Mitteln.

9. Tinctura Ratanhiae. Ratanhiawurzel 1, verd. Weingeist 5.

10. Folia Juglandis, Walnussblätter; von Juglans regia.

11. Semen Arecae, Arecanüsse, Betelnüsse; von Areca Catechu. Enthalten neben Gerbsäure das zum Theil muscarinartig wirkende Alkaloïd Arecolin und werden als Bandwurmmittel empfohlen. Gaben gegen Bandwürmer 5,0—10,0.

Folgende Droguen, welche in der Pharmakopöe nicht aufgeführt sind, können für die gleichen Zwecke wie die vorstehenden gebraucht werden.

1. Rhizoma Tormentillae, Tormentillwurzel; von Potentilla Tormentilla. Enthält Tormentillgerbsäure. Das Extract ist nicht weniger zweckmässig wie das Catechu und das Ratanhiaextract. Gaben wie bei Rad. Ratanhiae.

2. Kino; der erhärtete Saft aus der Rinde von Pterocarpus Marsupium. Gaben wie beim Catechu. 3. Resina Draconis, Sanguis Draconis, Drachenblut; aus den Früchten von Calamus Draco. Schwach adstringirend. 4. Lignum campechianum, Blauholz; von Hämatoxylon campechianum. Wirksamer Bestandtheil Hämatoxylin, welches Eiweiss und, im Ueberschuss zugesetzt, auch Leim aus schwach sauren Lösungen fällt.

Endlich sind auch die Weiden-, Ulmen- und Rosskastanienrinde zu nennen.

# III. Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel-, Stoffwechsel- und Aetzgifte.

Bei den organischen Nerven-, Muskel- und Aetzgiften sind es die unveränderten Molecüle einer Substanz, z. B. des Strychnins, welche in eigenartiger oder, wie man auch sagt, in specifischer Weise in Wirksamkeit treten. Die Veränderungen dagegen, welche von den stärkeren Säuren, den Halogenen, den basischen Oxyden und ihren Salzen im Organismus hervorgebracht werden, hängen entweder von den allgemeinen physikalischen Eigenschaften der Molecüle und der aus ihnen in Lösungen durch Dissociation entstandenen Atome und Atomgruppen oder von einer specifischen Wirkung der Dissociationsproducte oder endlich von gewöhnlichen chemischen Reactionen zwischen Gewebe und wirksamer Substanz ab.

In wässrigen Lösungen, die hier allein in Betracht kommen, finden sich, durch eine Schicht des Lösungsmittels von einander getrennt, die Molecüle der Säuren, Basen und Salze theils im unveränderten Zustande, theils in Form von Dissociationsproducten. Nur in äusserst verdünnten Lösungen ist die Dissociation eine vollständige, indem alle Molecüle in dieser Weise zerfallen sind. Unter der Einwirkung eines galvanischen Stromes werden die Dissociationsproducte an den Electroden abgeschieden. Man nennt bekanntlich die Verbindungen, die dieses Verhalten zeigen, Electrolyte und die an den Electroden abgeschiedenen Bestandtheile Jonen oder Jonten. Der an der positiven Electrode, an welcher der positive galvanische Strom in die Flüssigkeit eintritt, abgeschiedene Bestandtheil heisst Anion, der andere, der an der negativen Electrode, der Austrittsstelle des Stromes, abgeschieden wird, das Kation. Der Sauerstoff, die Halogene und Säureradicale sind Anionen, die Metalle und der Wasserstoff der Säuren dagegen Kationen. Die Electrolyse ist ein Mittel um die Abscheidung der Dissociationsproducte oder Jonen herbeizuführen. Nicht dissociirbare Verbindungen unterliegen nicht der Electrolyse.

Von den **physikalischen** oder, wie man sie auch genannt hat, colligativen **Eigenschaften der löslichen oder gelösten Molecüle** und ihrer nach der Lösung entstehenden Dissociationsproducte, seien diese Atome oder Atomgruppen, hängen die Vorgänge bei der Diffusion und Osmose, die Wasserentziehung durch lösliche Stoffe, die Erniedrigung des Gefrierpunkts und die Erhöhung des Siedepunkts der Lösungen ab. Alle durch Lösung und Dissociation getrennten Theilchen sind in dieser Beziehung gleichwerthig. Die gleiche Anzahl derselben in der Volumein-

heit der Lösung der verschiedensten Stoffe bringt denselben osmotischen Druck und dieselbe osmotische Bewegung hervor und erniedrigt den Gefrierpunkt und erhöht den Siedpunkt um die gleichen Beträge.

Von diesem Verhalten der löslichen Stoffe werden die allgemeinen Wirkungen derselben auf den Organismus bedingt. Aber obgleich alle löslichen Substanzen, mögen sie organisch oder unorganisch, dissociirbar oder nicht dissociirbar sein, diese atom- und molecular-physikalischen Eigenschaften gemeinsam haben, so ist doch die Zahl solcher, die in pharmakologischer Hinsicht in dieser Weise eine wichtige Rolle spielen, nur eine sehr beschränkte. Ausgeschlossen sind, mit Ausnahme des Harnstoffs, fast alle organischen Verbindungen, weil sie entweder schon in sehr kleinen Mengen giftig sind, so dass ihre allgemeinen Eigenschaften quantitativ nicht in Betracht kommen, oder weil sie, wie die Zuckerarten, nach ihrer Resorption durch Verbrennung zu existiren aufhören oder endlich, wie das arabische Gummi, eine colloïde Beschaffenheit und ein hohes Moleculargewicht haben und deshalb die in Rede stehenden Eigenschaften nur in geringem Masse besitzen. Auch unter den unorganischen Verbindungen kommen nur die neutralen Salze der Alkalimetalle, die keine stärkere, selbständige Wirkung auf Nerven, Muskeln und andere Organe ausüben, in dieser Richtung zur vollen Bedeutung. Man kann deshalb diese von den molecular-physikalischen Eigenschaften abhängige Wirkung schlechtweg Salzwirkung nennen. Wie sie von den Resorptionsverhältnissen der einzelnen Salze beeinflusst und räumlich eingeschränkt wird, davon wird weiter unten die Rede sein.

Die physiologische und pharmakologische Bedeutung der Dissociationsvorgänge im Organismus beruht aber nicht bloss darauf, dass durch die letzteren die Zahl der physikalisch wirkenden Theilchen vergrössert wird, sondern ist eine noch weiter gehende. Die Dissociation ermöglicht zahlreiche chemische Vorgänge, namentlich die Umsetzung der Salze durch Austausch ihrer Bestandtheile und die Abscheidung der Dissociationsproducte, z. B. des Chlors aus den Chloriden in Form von Salzsäure im Magensaft. Ganz besonders tritt in pharmakologischer Hinsicht die selbständige Wirkung der Dissociationsproducte in den Vordergrund und beherrscht bei den schweren Metallen das Wesen der eigentlichen Vergiftung.

Die eigenartigen **Wirkungen** der in Lösung dissociirbaren unorganischen Verbindungen, namentlich auf die Nerven und Muskeln, werden **von den dissociirten Jonen hervorgebracht.** Der Beweis für diese Anschauung liegt darin, dass z. B. die Verbindungen der Metalle nur dann ihre charakteristischen Giftwirkungen zeigen, wenn sie dissociationsfähig sind. Bei den metallorganischen Verbindungen ist das nicht der Fall und ihnen fehlt daher die charakteristische Metallwirkung. Alle Salze des Arsens wirken ganz gleich, seine Methylverbindungen, das Kakodyloxyd und die Kakodylsäure, dagegen in ganz anderer Weise. Bei dem Jodkalium haben wir es, abgesehen von der Salzwirkung, mit den specifischen Wirkungen sowohl der Jod- als auch der Kalium-Jonen zu thun.

Der thierische Organismus steht beständig unter den Wirkungen der Jonen des Chlornatriums. Wir erkennen aber diese Wirkungen nicht direct, weil sie die Norm bilden, von der wir bei der Beurtheilung der Wirkungen anderer Salze ausgehen. Wir vermögen nur die Abweichungen von dem normalen Zustand festzustellen. Das Vorhandensein einer solchen Chlornatriumwirkung wird dadurch erwiesen, dass diese Verbindung durch andere Alkalisalze nicht zu ersetzen ist. —

Die **chemische Aetzung** der Gewebe durch die Säuren, Halogene, basischen Hydroxyde, die Salze der Alkalien und schweren Metalle kommt grösstentheils durch die eigentlichen chemischen Eigenschaften der Verbindungen zu Stande. Nur die neutralen Salze der Alkalien verursachen auch die locale Aetzung durch die „Salzwirkung“, indem sie im concentrirten Zustande den Geweben Wasser entziehen, meist in dieselben auch eindringen und in Folge dessen ihre normale Constitution verändern und sie zu einer Reaction veranlassen.

### A. Wasser und neutrale Alkalisalze.

Das Verhalten dieser Salze im Organismus wird, wie vorstehend näher angegeben ist, einerseits von der allgemeinen Salzwirkung und andererseits von der Umsetzung und der specifischen Giftigkeit der Jonen bedingt. Bei der Einführung in den Magen und Darmkanal wird dieses Verhalten sehr wesentlich durch die verschiedenen Resorptionsverhältnisse der einzelnen Salze beeinflusst. Die Chloride, Bromide und Jodide, sowie die Nitrate, Chlorate, Bromate und Jodate der Alkali-

metalle gehen von der Schleimhaut des Verdauungskanals sehr rasch in die Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers über, können hier ungehindert alle ihre Wirkungen entfalten und die entsprechenden Umsetzungen mit den physiologischen Salzen des Organismus eingehen und gelangen schliesslich in verhältnissmässig kurzer Zeit im unveränderten Zustande oder theilweise in Form von Umsetzungsproducten zur Ausscheidung. Die Resorption der Sulfate und einiger anderer Salze der Alkalien sowie die der Erdalkalien erfolgt dagegen nur sehr träge und in geringem Betrage. Ihre Wirkungen beschränken sich in der Hauptsache auf den Darmkanal, indem sie durch ihre molecular-physikalischen Eigenschaften Durchfälle hervorrufen und deshalb eine besondere Gruppe der abführenden Salze bilden. Sie gehen auch bei der Osmose schwerer durch geschlossene Membranen als die leicht resorbirbaren Salze und vermögen nach den Untersuchungen von Hofmeister (1888) in der Regel leichter als diese eine Fällung colloïder Stoffe aus ihren Lösungen herbeizuführen.

### 1. Gruppe des Wassers und der leicht resorbirbaren neutralen Salze.

Wenn Lösungen von verschiedener molecularer Concentration durch Membranen oder anderartige Scheidewände von einander getrennt werden, die bei hohem Druck reissen, ohne eine Filtration zuzulassen, bei der Osmose dagegen für Wasser und die gelösten Stoffe durchlässig sind, so bewegen sich die letzteren durch die Membranen hindurch von den concentrirteren zu den verdünnteren und umgekehrt das Wasser von den verdünnteren zu den concentrirteren Lösungen. Diese die Concentration ausgleichende Bewegung dauert so lange, bis in der Volumeinheit jeder der ursprünglichen Lösungen die gleiche Anzahl von einander getrennter Molecüle oder dissociirter Jonen der gelösten Stoffe enthalten ist. Diesen Gleichgewichtszustand nennt man die Isotonie der Lösungen. Wenn die Membranen nur für das Wasser, nicht aber für die gelösten Stoffe durchlässig sind, so geht so lange Wasser von der verdünnteren Lösung durch die Membranen zu der concentrirteren, bis die Isotonie hergestellt ist. Dabei wird das Volum der concentrirteren Lösung vermehrt, und wenn sie nicht seitlich ausweichen kann, sondern gezwungen ist, in einer Manometerröhre in die Höhe zu steigen, so bringt sie einen, von der Concentration abhängigen, hydrostatischen

Druck hervor, den man den osmotischen Druck nennt. Zwei durch osmotische Membranen von einander getrennte Lösungen sind also isotonisch, wenn sie den gleichen osmotischen Druck hervorbringen. Nicht isotonische Lösungen kann man kurz als anisotonische bezeichnen; die verdünntere ist dann die hypoisotonische, die concentrirtere die hyperisotonische Lösung.

Diese osmotischen Vorgänge und physikalisch-tonischen Zustände spielen im Organismus eine grosse Rolle. Nur sind sie hier weit mannigfacher und verwickelter als die angeführten einfachen Schemata und lassen sich deshalb schwer im Einzelnen übersehen und verfolgen. Während die Membranen und Umhüllungen der lebenden zelligen Elementarorgane bei der Osmose für das Wasser anscheinend vollkommen und für gewisse gelöste Stoffe wenigstens leicht durchgängig sind, lassen sie andere Stoffe nur schwer und manche vielleicht gar nicht durchgehen. Auf eine solche Auswahl bei der Aufnahme der Stoffe seitens der zelligen Organelemente lassen sich zum Theil die Vorgänge zurückführen, die man, wie z. B. die Drüsenthätigkeit, häufig als specifisch vitale aufzufassen geneigt ist.

Diese Verhältnisse werden noch verwickelter, wenn man in Betracht zieht, dass die physikalische Isotonie nicht auch zugleich eine physiologische zu sein braucht. Die erstere ist hergestellt und die Lösungen sind isotonisch, wenn sie nur die gleiche Anzahl gelöster Molecüle oder dissociirter Jonen enthalten, ohne dass diese in den verschiedenen Lösungen den gleichen Substanzen anzugehören brauchen. Wenn man in solche Lösungen der verschiedensten Salze und anderer neutraler Stoffe Pflanzenzellen bringt, so bleiben sie äusserlich ganz unverändert, während aus hypoisotonischen Lösungen Wasser in die Zelle eintritt und die Zellmembran von dem Protoplasma abhebt, ein Vorgang, den man Plasmolyse genannt hat (de Vries, 1884). Aber auch in den isotonischen Lösungen bleibt nur die physikalische Beschaffenheit der Zellen, ihr Spannungszustand, unverändert, wenn die gelösten Stoffe nicht die gleichen sind, wie die im Zellinhalt. Es findet in diesem Falle, je nach der Durchlässigkeit der Membran, ein Austausch von Stoffen zwischen der äusseren Lösung und dem Zellinhalt statt, wodurch der letztere in seiner Zusammensetzung geändert und der vitale Zustand der Zelle beeinflusst wird.

Vielfach ist das Verhalten thierischer Organe in Salzlösungen untersucht worden und hat zur Anwendung der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung geführt, um Organe und ganze, entblutete Frösche lebensfähig zu erhalten. Eine solche Lösung enthält 6 g oder rund $^1/_{10}$ Gramm-Molecül Chlornatrium im Liter und ist für thierische Gewebe im Allgemeinen physikalisch und annähernd auch physiologisch isotonisch, weil die Salze der Gewebsflüssigkeiten hauptsächlich aus Chlornatrium bestehen. Die Organe, z. B. Muskeln und Nervenelemente, können daher in einer solchen Lösung eine Zeit lang ihre Lebenseigenschaften bewahren.

Dabei aber bleiben die Gewebe keinesweges unbeeinflusst von einer solchen Lösung, sondern erleiden von vorne herein tiefer gehende Veränderungen, die sich besonders leicht am Froschherzen und an den Muskeln nachweisen lassen. An den letzteren treten nach der Durchspülung mit „physiologischer" Kochsalzlösung oder beim Eintauchen in dieselbe fibrilläre Zuckungen auf, die Erregbarkeit vom Nerven aus nimmt ab und verschwindet schliesslich ganz, während die directe Reizbarkeit viel länger erhalten bleibt; die Zuckungshöhen werden in der Regel von Anfang an niedriger (Vergl. S. Ringer, 1887; Carslaw, 1887; Locke, 1893, 1894). Verdünntere und concentrirtere Lösungen, als die physiologische, wirken intensiver und vernichten die Erregbarkeit rascher, wobei die Muskeln todtenstarr werden.

Auch für das isolirte Froschherz ist die physiologische Kochsalzlösung keinesweges unschädlich. Die Thätigkeit ändert sich und es tritt diastolischer Stillstand ein (Kronecker und Stirling, 1875). Wenn man aber zu dieser Lösung soviel arabisches Gummi, also eine ungiftige, colloïde Substanz, zusetzt, dass ihre Viscosität der des Blutes gleich kommt, so bleibt das Herz in dieser Flüssigkeit, wenn sie schwach alkalisch reagirt und genügend Sauerstoff absorbirt enthält, vollkommen leistungsfähig (Albanese, 1893). Eine physiologische Lösung muss also nicht nur isotonisch, sondern auch isoviscos sein.

Die Abweichungen von der Norm, welche die absolute oder relative Menge der in den Elementarorganen gelösten Stoffe unter dem Einfluss der physiologischen Kochsalzlösung erfährt, können an sich kaum erhebliche sein. Dennoch genügen sie, um sogar das Absterben der Gewebe herbeizuführen. Noch weit geringere Abweichungen werden daher in dem Verhalten der Organthätigkeit und des Stoffwechsels schon merkliche Veränderungen zu bedingen im Stande sein, die man durch vermehrte Zufuhr von Wasser und Salzen leicht künstlich hervorrufen und in vielen Fällen mit Vortheil therapeutisch verwenden kann.

### 1. Die Wasserwirkung.

**Die localen Wirkungen des reinen Wassers** bestehen ihrem Wesen nach in einer osmotischen Auslaugung und Quellung der Gewebe. Bringt man lebende Organelemente oder niedere Orga-

nismen in völlig reines salzfreies Wasser, so sterben sie rasch ab, weil ihnen Salze und andere lösliche Stoffe in so erheblicher Menge entzogen werden, dass das Fortbestehen des Lebens unbedingt aufhören muss. Sogar Fische gehen in destillirtem, sauerstoffhaltigem Wasser rasch zu Grunde (S. Ringer, 1883). Geringere Veränderungen in der Concentration und Zusammensetzung der Salzlösungen, welche die Gewebe durchtränken, bewirken an den letzteren Functions- und Ernährungsstörungen.

Die geringeren Grade dieser Wasserwirkung kommen praktisch bei den Trinkkuren in Betracht, bei denen reines Thermal- oder anderes Wasser längere Zeit hindurch in grösseren Mengen aufgenommen wird. Bei dieser Ausspülung des Magens erfahren nothwendigerweise die oberflächlichen Schichten der Epithelien eine stärkere Quellung und Auslaugung. Sie werden dadurch lebensunfähig gemacht und zur Abstossung gebracht, ein Vorgang, der zu lebhafterer Regeneration Veranlassung giebt, wobei pathologisch veränderte Gewebselemente durch normale ersetzt, und krankhafte Zustände der Magenschleimhaut oft gebessert oder geheilt werden.

Bei den Bädern kommt dagegen die reine Wasserwirkung wenig oder gar nicht in Frage, weil das Wasser die unversehrte Epidermis weder zu durchdringen noch sie direct in erheblichem Grade zu verändern vermag. Im warmen Bade nimmt der Körper nicht nur nicht Wasser auf, sondern die Ausscheidung des letzteren durch die Haut ist sogar gesteigert (L. Riess, 1887).

Nur bei protrahirten Bädern erfahren die oberflächlichen Schichten der Haut eine Quellung. Leichter tritt diese Veränderung an erkrankten und von der Epidermis entblössten Hauttheilen, bei Wunden und Geschwüren, ein. In solchen Fällen ist der Einfluss localer Bäder ein ähnlicher wie im Magen. Es erfolgt eine leichtere Abstossung der veränderten Gewebselemente, und die wunde Partie bleibt ausserdem vor Verunreinigungen mit Infectionsträgern geschützt.

Im Allgemeinen ist das Wasser in Form der Bäder bloss das Lösungsmittel für Arzneistoffe, namentlich für neutrale und alkalische Salze oder, wie bei der Anwendung der sogenannten indifferenten kalten und warmen Quellen, Träger einer niederen oder höheren Temperatur und in dieser Form ein rein physikalisches Agens, das in energischer Weise die für die Balneotherapie wichtigen Wirkungen auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel sowie auf die Respiration und die Circulation ausübt.

An der **Resorption des Wassers im Verdauungskanal**, die sehr rasch erfolgt, scheint sich der Magen wenig oder gar nicht zu betheiligen. In demselben bildet das Wasser sogar ein Hinderniss für die Aufsaugung anderer Stoffe, z. B. des Zuckers und Peptons, denn diese werden aus verdünnten Lösungen in absolut und relativ geringerer Menge resorbirt als aus concentrirteren, während im Darm eine schwächere Concentration diesen Vorgang begünstigt (Vergl. Tappeiner, 1881; v. Anrep, 1881; Segall, 1888; Brandl, 1893; v. Mering, 1893).

Die Ursachen der Resorption des Wassers im Darm sind noch nicht hinlänglich bekannt. Osmose und Endosmose oder Dialyse können dabei nicht im Spiele sein; sie würden namentlich die Eindickung der Faeces nicht erklären. Auch auf eine Filtration lässt sich die Absorption des Wassers nicht zurückführen, weil nicht anzunehmen ist, dass bei der Nachgiebigkeit der Gewebe eine Druckdifferenz, wie sie zur Filtration erforderlich ist, zwischen Darmrohr und den Organen oder dem Blute besteht. Ebensowenig erscheint es wahrscheinlich, dass das Wasser durch offene Stomata einen Abfluss aus dem Verdauungstractus findet. Wäre das der Fall, so müssten alle Flüssigkeiten gleich rasch resorbirt werden. Das geschieht aber nicht, denn eine Glaubersalzlösung verhält sich in dieser Beziehung ganz anders als eine Kochsalzlösung.

Dagegen lässt sich die Aufsaugung des Wassers im Darmkanal und an anderen Schleimhäuten als ein Quellungsvorgang auffassen. Die quellungsfähigen Organtheile, die zunächst mit dem Wasser in Berührung kommen, nehmen dieses auf und geben es dann wieder in Form seröser Lymphe ab, oder es wird ihnen von dem vorbeiströmenden, concentrirteren Blute entzogen. Besondere vitale Kräfte für diesen Wassertransport in Anspruch zu nehmen, liegt kein zwingender Grund vor. Dabei ändert das Blut selbst bei reichlicher Aufnahme von Wasser seine Concentration nicht wesentlich. Es ist daher wahrscheinlich, dass das resorbirte Wasser, wie auch in das Blut injicirte Flüssigkeiten, sich in den Geweben ansammeln (Hamburger, 1890) und dann erst allmälig in die Lymph- und Blutbahnen zurückkehren und durch die Nieren ausgeschieden werden.

**Die Ausscheidung des Wassers** durch die Nieren ist von dem Blutdruck in den Gefässen der Glomeruli abhängig und deshalb wohl im Wesentlichen auf Filtration zurückzuführen, bei

welcher das Filter so beschaffen sein muss, dass es das Wasser, nicht aber die gelösten Stoffe aufnimmt und weiter befördert, während diese an anderen Stellen der Niere von den Epithelien aufgenommen und in die Harnkanälchen abgegeben werden. So erklärt es sich, dass bei der durch gleichzeitige Kochsalzaufnahme und reichliche Wasserzufuhr herbeigeführten Diurese die osmotische Spannung des abgesonderten Harns unter die des Blutes sinken kann (Dreser, 1892).

Schweisssecretion tritt nach reichlicher Zufuhr von Wasser nur dann ein, wenn sich die Haut gleichzeitig im Zustand der Congestion befindet, was für praktische Zwecke dadurch herbeigeführt wird, dass man durch Verhinderung der Abkühlung oder durch Erhöhung der Temperatur der Umgebung die Körperoberfläche erwärmt, wobei sich die Hautgefässe erweitern und wahrscheinlich auch die schweissbildenden Nerven eine erhöhte Thätigkeit entfalten.

An der Absonderung durch die Nieren betheiligt sich nur schwer derjenige Antheil des Wassers, welcher zur Unterhaltung des normalen Quellungszustandes der Gewebe und zur Lösung der colloïden Körperbestandtheile erforderlich ist. Dagegen wird bei vermehrter Zufuhr der Ueberschuss rasch entleert. Dabei sinkt der Procentgehalt des Harns an festen Bestandtheilen, so dass letzterer durch reichliches Wassertrinken sehr bedeutend verdünnt wird. Indessen nimmt das reine Wasser bei der Ausscheidung leicht seinen Weg durch Haut und Lungen, und es ist daher zweckmässig, statt desselben verdünnte Salzlösungen zu wählen, wenn es darauf ankommt, den Harn weniger concentrirt in Bezug auf seine gewöhnlichen Bestandtheile, z. B. Harnsäure, zu machen.

Die vermehrte Aufnahme und Ausscheidung des Wassers ist mit dem **Auftreten absolut grösserer Mengen von stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten** im Harn verbunden. Am gesunden Menschen z. B. wurde die Harnstoffausscheidung nach der Aufnahme von 4 l Wasser in 24 Stunden um 20 % gesteigert, während die Harnsäure vollständig verschwand. Dabei stieg in denselben Versuchen proportional mit der Harnstoffausscheidung die Schwefelsäuremenge des Harns, so dass letzterer im normalen Zustande sowie nach der Wasserzufuhr auf je 10 g Harnstoff constant 0,60—0,68 Schwefelsäure ($SO_3$) enthielt (Genth, 1856). Es handelt sich daher in der That um eine vermehrte Bildung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte in Folge ver-

stärkten Eiweisszerfalls und nicht bloss um eine Auslaugung der Gewebe und eine beschleunigte Ausscheidung bereits fertig gebildeten Harnstoffs. Der letztere tritt auch dann in vermehrter Menge auf, wenn in Folge der Verminderung anderer Secretionen das Harnvolumen vorübergehend wächst (Kaupp, 1856). Allerdings ist dieser Einfluss des Wassers auf den Stoffwechsel nach Versuchen an Thieren kein constanter und hängt von dem Ernährungszustand der letzteren ab, indem bei hungernden Thieren der Eiweisszerfall leichter einzutreten scheint. Auch ist die vermehrte Harnstoffausscheidung meist eine vorübergehende; sie hört oft schon nach kurzer Zeit trotz der fortgesetzten reichlichen Wasserzufuhr an Hunden (J. Mayer, 1880) und an Menschen (Oppenheim, 1880) auf.

Die vorstehend genannten Thatsachen deuten darauf hin, dass auch bei reichlichem Durchtritt von Wasser durch den Organismus schliesslich das Stickstoffgleichgewicht sich wieder herstellt. Es muss aber unter diesen Bedingungen der Bestand der Gewebe an stickstoffhaltigem Material ein geringerer sein, als er vorher bei mässiger Wasseraufnahme war. Wenn eine solche Veränderung schon bei normalem Zustand der Gewebe eintritt, so kann man annehmen, dass bei dem methodischen Gebrauch des reinen Wassers in Form der sogen. indifferenten Thermen und kalten Quellen pathologische Produkte noch leichter diesem Einflusse unterliegen und in Folge dessen zur Resorption gebracht werden, falls sie überhaupt der Rückbildung fähig sind. In dieser Weise erklärt sich der günstige Erfolg der Trinkkuren bei entzündlichen und hypertrophischen Ernährungsstörungen verschiedenster Art. Es folgt daraus aber auch, dass von ihnen nicht in allen Fällen ein Erfolg zu erwarten ist. Die speciellen Indicationen beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind deshalb mit grossen Unsicherheiten behaftet.

Die Ansicht, dass bei fettleibigen Personen die Fettablagerung durch reichliches Wassertrinken begünstigt, durch verminderte Aufnahme von Getränken eingeschränkt wird, steht mit dem beim Mästen von Thieren befolgten Verfahren nicht im Einklang. In diesem Falle lässt man mit der fettbildenden Nahrung nur wenig Wasser aufnehmen.

2. Die Salzwirkung.

In reinster Form tritt die Salzwirkung (vergl. S. 242) nur nach der Anwendung des Chlornatriums ein, während die

übrigen Salze im dissociirten Zustande (vergl. S. 243) mehr oder weniger auch verschiedene Theile des Nervensystems und die Muskeln beeinflussen. Von den neutralen Salzen, die leicht resorbirt werden, haben ausser dem Kochsalz insbesondere das Chlor-, Brom- und Jodkalium, sowie das chlorsaure Kalium und zum Theil auch die analogen Natriumverbindungen eine praktische Bedeutung.

Die Salze und ihre concentrirten Lösungen entziehen, wie jedem feuchten Körper, so auch den Geweben auf osmotischem Wege Wasser. Dabei dringen sie, wenn sie zur Chlornatriumgruppe gehören, rasch in grösseren Mengen in die Gewebe ein, die dadurch wasserärmer und salzreicher werden. Durch diese beiden Momente, zu denen meist noch eine Auflösung von Zellbestandtheilen und eine selbständige Wirkung der molecular vertheilten Salze hinzukommt, wird **an der Applicationsstelle eine Reizung** bedingt, die nach der Beschaffenheit der Gewebe entweder eine rein nutritive oder zugleich eine functionelle ist. Im Munde kommt unter gewöhnlichen Verhältnissen nur die letztere in Form des salzigen Geschmacks in Betracht.

Bei Berührung mit dem serösen Ueberzug des blossgelegten Darms bringen die Natriumsalze hauptsächlich Erregung der motorischen Darmnerven, die Kaliumsalze kräftige Zusammenziehung der Muskulatur hervor. Kochsalz reizt die Stämme der motorischen Nerven sehr stark, Chlorkalium sehr wenig. An Schleimhäuten und bei subcutaner Einspritzung verursacht letzteres aber weit lebhafteren Schmerz als ersteres.

Die Salzlösungen sind daher locale Reizmittel und finden als solche vielfach praktische Verwendung, sowohl an der äusseren Haut wie auf der Schleimhaut des Magens und Darmkanals.

Die Kochsalzquellen, Soolen und Mutterlaugen sowie das Meerwasser dienen in Form von Bädern in den verschiedensten Zuständen als Hautreizmittel. Da die Wirkung wegen der Widerstandsfähigkeit der Epidermis eine ziemlich oberflächliche ist und niemals einen hohen Grad erreicht, so kann man den Gebrauch solcher Bäder wochen- und monatelang fortsetzen, ohne befürchten zu müssen, die Haut zu schädigen, wie es unter solchen Verhältnissen bei der Anwendung vieler anderer Mittel, selbst des warmen Wassers, leicht geschieht. Lediglich darauf beruht die Bedeutung der Salzbäder. Ihre einzelnen Bestandtheile sind dabei gleichgültig, und an eine andere Art der Wirkung ist schon deshalb nicht zu denken, weil die

Salze aus ihren wässrigen Lösungen von der völlig unversehrten Haut überhaupt nicht resorbirt werden.

An den Schleimhäuten verursachen die Salze dieser Gruppe eine weit stärkere Reizung als an der äusseren Haut; ja sie können in grösseren Gaben sogar gastroenteritische Erscheinungen hervorbringen. Besonders leicht thut das der Kalisalpeter.

Die schwächeren Grade der Salzwirkung können in verschiedenen krankhaften Zuständen des Magens von Nutzen sein. Das Darniederliegen der Magenfunction, wie es sich leicht nach jedesmaligem Genuss reichlicher Mengen alkoholischer Getränke einstellt, wird durch stärker gesalzene Nahrungsmittel rascher beseitigt als durch eine reizlose Kost. Wie andere Reizmittel begünstigt auch das Kochsalz die Resorption im Magen. Bei chronischen Erkrankungen des Magens ist der kurmässige Gebrauch der Kochsalzquellen in vielen Fällen vortheilhaft. Die Besonderheit der Salzwirkung gegenüber anderen Reizmitteln ist darin zu suchen, dass die Salzlösung nicht bloss die Oberfläche bespült, sondern gleichsam in breitem Strome tief in die Schichten der Magenschleimhaut eindringt und die Ernährungszustände derselben in Folge der constanten und ein gewisses Mass nicht überschreitenden nutritiven Reizung in günstiger Weise verändert.

Concentrirtere Salzlösungen verursachen an Menschen und Thieren einen Erguss von Flüssigkeit in den Magen (vergl. Glaubersalzgruppe).

Von der Wasserentziehung hängen auch die bekannten conservirenden Eigenschaften der Salze ab. Beim Einsalzen des Fleisches tritt aus dem letzteren das in eine Salzlösung umgewandelte Wasser in Form der Lake nach aussen und ist, in dieser Weise an das Salz gebunden, nicht mehr im Stande Fäulnissvorgänge zu vermitteln. Als locale Antiseptica in Krankheiten lassen sich vortheilhaft nur die schwer resorbirbaren, alkalisch reagirenden Salze, z. B. der Borax und das lösliche kieselsaure Natrium (Wasserglas), verwenden. Durch die gleichen wasserentziehenden Eigenschaften wie die Salze wirkt auch der Zucker antiseptisch und conservirend und wurde eine Zeit lang bei der Wundbehandlung gebraucht.

**Die Folgen des Ueberganges der Salzlösungen in das Blut und die Gewebe** nach der Einführung in den Magen sind nur beim Kochsalz genauer untersucht. Es entsteht danach zunächst mehr oder weniger lebhafter Durst, dessen Ursache darin zu suchen ist, dass die Gewebe an die concentrirtere Salz-

lösung Wasser abgeben, welches in diesem Zustande die Zwecke des Organismus nicht mehr zu erfüllen vermag, auch wenn es sich noch im letzteren befindet. Deshalb stellt sich der Durst früher ein, als die entstandene verdünntere Salzlösung den Organismus verlassen hat. Sie bildet gleichsam einen fremdartigen Bestandtheil des letzteren und wird deshalb durch die Nieren entleert. Daher veranlasst eine vermehrte Zufuhr von Chlornatrium und von anderen, namentlich alkalischen Salzen eine verstärkte Ausfuhr von Wasser; sie wirken, wie man zu sagen pflegt, diuretisch. Dabei kommt vielleicht auch ein directer, die Harnabsonderung anregender Einfluss mancher Salze, z. B. des Natriumsalpeters, auf die Nierenepithelien in Betracht (Grützner, 1875). An Hunden nimmt der Harn bei reichlicher Einverleibung von Kochsalz eine alkalische Reaction an (Falck, 1872; M. Gruber, 1887).

In Wassersuchten, die nicht von Kreislaufsstörungen abhängen, sondern in veränderten Ernährungszuständen der Gewebe ihren Grund haben, pflegt man vor anderen diuretischen Mitteln den Salzen den Vorzug zu geben. In der blossen verstärkten Ausfuhr des Wassers kann der heilsame Erfolg nicht gesucht werden, weil der Verlust durch Nahrungsmittel und Getränke sofort wieder gedeckt wird. Man muss vielmehr annehmen, dass derartige Wassersuchten, wenn sie nicht Folgen von Nierenerkrankungen sind, von einem verstärkten Quellungsvermögen der Gewebe abhängen, und dass dieses durch die Einwirkung der Salze in günstiger Weise beeinflusst wird.

Wie das reine Wasser veranlassen auch die Salze, hauptsächlich wohl in Folge der vermehrten Ausscheidung des ersteren, einen verstärkten Stoffumsatz, wenigstens wird die Menge des gebildeten und ausgeschiedenen Harnstoffs nach der Aufnahme von Kochsalz an Menschen (Kaupp, 1885; Rabuteau und Blanche, 1868) und an Hunden (Bischoff, 1853; Voit, 1860) vermehrt. Das Salz wirkt in dieser Beziehung wie das Wasser, beide wahrscheinlich dadurch, dass sie die osmotische Strömung der Parenchymflüssigkeit durch die Gewebe begünstigen (Voit). Diese verstärkte Strömung wird umgekehrt auch dann eintreten, wenn bei gleichbleibender Wasseraufnahme der Kochsalzgehalt des Organismus in Folge Unterbrechung der gewöhnlichen Zufuhr eine plötzliche Verminderung erfährt. Daher ist es verständlich, dass die Harnstoffausscheidung auch unter diesen Verhältnissen vermehrt wird (Klein und Verson, 1867).

Nach der Aufnahme der Alkalisalze erfolgt nicht bloss der Uebergang der zugeführten Verbindung in den Harn, sondern es treten in diesem auch andere Salze in grösserer Menge auf. Die Zufuhr von Natriumsalzen veranlasst beim Menschen (Boecker, 1854) und am Hunde (Buchheim und Reinson, 1864) eine vermehrte Ausscheidung von Kali im Harn, Chlorkalium steigert umgekehrt den Natrongehalt des letzteren, und Chlorammonium beides, sowohl die Kali- als auch die Natronmenge des Harns, indem das in ihm enthaltene Chlor sich mit diesen Basen im Organismus verbindet (Buchheim und Wilde, 1855); Bromkalium verursacht eine Vermehrung der Chloride des Harns (Bill, 1868). Von besonderem Interesse ist die gleichzeitige Entziehung von Chlor und Natrium bei der Aufnahme von reichlicheren Mengen von Kalisalzen (Bunge, 1873).

Gelangen Alkalisalze in das Blut, die weder Chlor noch Natrium enthalten, so findet zwischen ihren Bestandtheilen und denen des Chlornatriums eine theilweise Umsetzung statt. Bei der Aufnahme von Kaliumphosphat oder Kaliumcarbonat entstehen in dieser Weise aus dem ersteren Chlorkalium und Natriumphosphat, aus dem letzteren Chlorkalium und Natriumcarbonat.

Diese neu gebildeten Salze sind für den Organismus überflüssig und gehen deshalb mit dem unveränderten Rest des zugeführten Phosphats oder Carbonats in den Harn über, so dass also dem Organismus unter diesen Verhältnissen bedeutende Mengen von Chlor und Natron entzogen werden, die dem Kochsalz entstammen (Bunge). Doch ist die Steigerung der Natronausscheidung bei fortgesetzter Zufuhr von Kaliumsalzen keine anhaltende und bleibt bei geringem Vorrath des Organismus an Natriumsalzen ganz aus (Gaehtgens und Kurtz, 1874).

Wegen dieser Natronentziehung kann bei kalireicher Pflanzennahrung das Bedürfniss entstehen, mit der letzteren zugleich Kochsalz aufzunehmen, wie es bei den herbivoren Thieren und bei allen Völkern, welche sich lediglich von Pflanzenkost ernähren, der Fall ist, während Hirten- und Fischervölker das Bedürfniss nach Kochsalz fast gar nicht kennen, weil in der Fleischnahrung im Verhältniss zum Natron weit weniger Kali enthalten ist als in der Pflanzenkost (Bunge).

Bei geringem Kochsalzgehalt des Organismus vermindert sich die Ausscheidung der Chloride durch den Harn oder hört auch wohl vollständig auf, wie es z. B. in fieberhaften Krankheiten bei mangelnder Nahrungsaufnahme oder in Folge des Ueberganges reichlicher Mengen von

Chlornatrium in Exsudate, in den Schweiss und andere Secrete der Fall ist (Redtenbacher, 1850). Daher können auch solche herbivore Thiere ohne wesentliche Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens bestehen, die bei kalireicher Nahrung mit derselben kein Chlornatrium aufnehmen. Doch gestaltet sich, wie die Erfahrungen an Hausthieren lehren, bei der Darreichung von Kochsalz der Ernährungszustand wesentlich günstiger.

Da in Folge einer solchen Umsetzung mehr Salz zur Wirkung und zur Ausscheidung kommt, als zugeführt war, so darf man annehmen, dass der Einfluss der Kaliumsalze auf den Stoffumsatz und auf den Uebergang von Wasser in den Harn ein grösserer ist als der äquivalenter Mengen von Kochsalz. Dieser Umstand macht es verständlich, dass man als Diuretica mit Vorliebe die Kaliumverbindungen anwendet, und dass diese, namentlich in Form des Jodkaliums, bei der Behandlung von Ernährungsstörungen eine so grosse Rolle spielen.

### 3. Die Jonenwirkungen der Salze.

Von den Wirkungen, welche die Jonen (vergl. S. 241 und 293) der Salze in selbständiger Weise hervorrufen, sind jene von besonderer Wichtigkeit, die nach der Einverleibung der Kaliumverbindungen und der Jodide, Bromide, Chlorate aller Alkalimetalle auftreten.

**a. Die Kaliwirkung.** Im Vergleich zum Kochsalz entfaltet das Chlorkalium nach seiner Resorption selbstständige Wirkungen, die das Centralnervensystem und die Muskeln betreffen und sich bei allen löslichen Kaliumverbindungen nachweisen lassen, falls sie nicht durch anderweitige stärkere Wirkungen besonderer Bestandtheile, z. B. durch die der Oxalsäure in den Oxalaten, verdeckt werden.

An Fröschen verursacht das Chlorkalium Lähmung des centralen Nervensystems und des Herzens sowie Verminderung der Erregbarkeit und der Leistungsfähigkeit der Muskeln. An Säugethieren wirkt das Chlorkalium lähmend insbesondere auf die Reflexsphäre und die Gebiete des Mittelgehirns. An diesen Thieren erfolgt bei subcutaner Injection der Tod durch Herzlähmung erst nach Gaben von mehr als 1 g pro kg Körpergewicht; bei der Einspritzung in das Blut genügen dazu Mengen, die etwa 6—7 mg Kalium pro kg entsprechen (Aubert und Dehn, 1874). Salzmengen, die weniger als 3 mg Kalium enthalten, bewirken unter diesen Verhältnissen Pulsverlangsamung und vorübergehende Blutdruckschwankungen, entweder erst Sinken und darauf Steigen oder von vornherein das letztere (Aubert und Dehn). Nach kleinen Mengen von Chlor-

kalium kommt an Fröschen das Herz bei electrischer Vagusreizung durch schwächere Ströme zum Stillstand als vor der Vergiftung (Durdufi, 1889).

Bei der Application in den Magen lassen sich von der Resorption abhängige Kaliwirkungen nicht nachweisen, weil kleinere Mengen von Kaliumsalzen ebenso rasch ausgeschieden wie aufgenommen werden, so dass es nicht zu einer ausreichenden Anhäufung derselben im Blute kommt.

Grössere Gaben verursachen durch die locale Salzwirkung leicht Gastroenteritis, selbst mit tödtlichem Ausgang. Ob es möglich ist, durch eine methodische Anwendung der Kaliumsalze bei Menschen eine krankhaft gesteigerte Reflexerregbarkeit und eine erhöhte allgemeine Sensibilität abzustumpfen, erscheint ungewiss. Ein Einfluss auf die Herzthätigkeit lässt sich nach dem Einnehmen dieser Salze am Menschen nicht nachweisen (Bunge, 1871). Jedenfalls haben die in den Nahrungs- und Genussmitteln, z. B. im Wein, im Liebig'schen Fleischextract und in den Kartoffeln in reichlicher Menge vorkommenden Kaliumverbindungen keine Bedeutung als Erregungsmittel für die Herzthätigkeit. Ebensowenig Werth haben sie am Krankenbett, wenn man sie hier in der Absicht giebt, durch Schwächung der Herzthätigkeit die Fiebertemperatur zu mässigen.

In früheren Zeiten gebrauchte man für diesen Zweck den Salpeter, aber allerdings bloss deshalb, weil er kühlend schmeckt. Gegenwärtig hat man aus anderen Gründen das Jodkalium als antifebriles Mittel empfohlen.

Ueber die Wirkungen der Salze des Lithiums, Rubidiums, Caesiums, Calciums, Magnesiums, Baryums und Strontiums auf das Nervensystem, die Muskeln und das Herz liegen zahlreiche, zum Theil vergleichende Untersuchungen vor, die indessen noch keine einheitlichen, leicht zu übersehenden und sicher zu beurtheilenden Resultate ergeben haben, so dass eine kurze, zusammenhängende Darstellung der Jonenwirkungen dieser Metalle, die ausserdem in dieser Richtung keine praktische Bedeutung haben, hier nicht gegeben werden kann. Vergl. über diese Metalle besonders Lithium, Husemann, 1875; Rubidium und Caesium, Dietrich, 1884; Harnack und Dietrich, 1885; Baryum, Boehm und Mickwitz, 1875; S. Ringer, 1883; vergleichende Untersuchungen über die Salze der Alkalien und alkalischen Erden: Boehm und L. Mickwitz, 1874; S. Ringer und Sainsbury, 1883; Brunton und Cash, 1884; Binet, 1892.

b. **Die Wirkungen der Jodide.** Die Frage, welche Wirkungen des Jodnatriums, im Vergleich mit denen des Chlornatriums, von dem Auftreten von Jod im Organismus in Jonenform abhängen, lässt sich mit Sicherheit noch nicht beantworten.

Hunde gehen durchschnittlich nach Verlauf eines Tages unter den Erscheinungen von Dyspnoë und Narkose zu Grunde, wenn man ihnen auf 1 kg Körpergewicht 0,7—0,8 g Jodnatrium in die Venen injicirt (Boehm und Berg, 1876). Die Section ergiebt Lungenödem und pleuritische Exsudate. An Fröschen bringt das Jodnatrium eigenartige Muskelzuckungen hervor.

Freies Jod scheint nach der Aufnahme von Jodiden nur an einzelnen Localitäten des Organismus aufzutreten. Nach den Untersuchungen von Buchheim und Sartisson (1866) kann man annehmen, dass die Katarrhe der Rachen- und Nasenschleimhaut (Jodschnupfen), sowie die Hautexantheme, die öfters nach dem Gebrauch des Jodkaliums beobachtet werden, diesen Ursprung haben.

An den erstgenannten Localitäten wird das Jod aus den mit dem Speichel in reichlichen Mengen ausgeschiedenen Jodiden durch die Massenwirkung der Kohlensäure auf die letzteren und auf die hier niemals fehlenden salpetrigsauren Salze in Freiheit gesetzt. Jodkaliumkleister, welcher ein Nitrit enthält, wird sehr bald gebläut, wenn man einen Strom von Kohlensäure durchtreten lässt (Buchheim und Sartisson).

An der Haut erleiden die Jodide vermuthlich durch den sauren Inhalt der Talg- und der Schweissdrüsen eine Zersetzung, zunächst vielleicht nur unter Auftreten von Jodwasserstoffsäure, die dann leicht Jod abgiebt, welches die Exantheme erzeugt. — Diese Säure findet sich höchst wahrscheinlich auch im Magen nach dem Einnehmen von Jodkalium. Buchheim und Strauch (1852) konnten sie darin allerdings nicht nachweisen, doch hängt das wohl davon ab, dass die Jodwasserstoffsäure leicht zersetzt, und dass das dabei auftretende Jod an Eiweiss gebunden und in dieser Form dem directen Nachweis entzogen wird. In neuester Zeit ist es in der That gelungen, an Hunden nach der Einführung von Jodkalium in den Magen in dem Inhalt des letzteren kleine Mengen von Jodwasserstoffsäure nachzuweisen (Külz, 1887).

Ueber die Möglichkeit des Freiwerdens von Jod im Blute und den Geweben nach dem Gebrauch von Jodkalium ist viel discutirt worden. Ein positiver Beweis dafür fehlt bisher.

Den einzigen Anhalt für die Annahme, dass Jod im Organismus frei wird und dann auf die Gewebe, namentlich auf die Gefässwandung (Buchheim, 1874), wie bei directer Application reizend einwirkt, scheinen die

**Ausscheidungsverhältnisse des Jods nach dem Gebrauch von Jodkalium zu bieten.** Während die Hauptmasse desselben durch den Harn und in geringerer Menge auch durch den Speichel, den Schweiss und andere Secrete, z. B. die Milch (Lewald, 1857), rasch entleert wird, finden sich Spuren davon noch wochenlang nach der letzten Gabe des Jodkaliums zwar im Speichel, nicht aber im Harn (Cl. Bernard, 1863). Diese Thatsache läst sich am einfachsten auf das Vorhandensein von jodhaltigen Eiweissstoffen im Organismus zurückführen, welche nur in solche Secrete überzugehen im Stande sind, die wie der Speichel eiweissartige Bestandtheile enthalten.

Von den Jodiden wird als Arzneimittel bei weitem am häufigsten das Jodkalium angewendet, und zwar im Allgemeinen bei Gewebswucherungen in Folge von Syphilis, bei exsudativen Entzündungen, rheumatischen Affectionen, Drüsenanschwellungen, namentlich Kropf, und bei anderen ähnlichen Zuständen.

Für die Beurtheilung der Wirkungen dieses Mittels ist vor allen Dingen daran zu erinnern, dass einerseits derartige pathologische Producte keineswegs in allen Fällen bei seinem Gebrauch zurückgebildet werden und andererseits nicht selten auch ohne dasselbe zur Heilung gelangen. Dass das Jodkalium die letztere in vielen Fällen befördert, darf als feststehend angesehen werden. Diese Thatsachen führen zu dem Schluss, dass die Heilerfolge nach der Anwendung dieses Salzes nicht von specifischen Wirkungen desselben auf bestimmte Organe und Organbestandtheile, sondern von Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge im Allgemeinen abhängen. Die letzteren brauchen im gesunden Zustande des Organismus sich nicht einmal besonders bemerkbar zu machen, wenigstens nicht durch eine vermehrte oder verminderte Harnstoffausscheidung während kürzerer Zeiträume. Ihre Bedeutung besteht vielleicht bloss darin, dass zunächst nur die weniger stabilen pathologischen Producte in das Bereich des Stoffumsatzes gezogen werden.

Das Jodkalium bringt, wie kein anderes Salz, eine ganze Reihe von Wirkungen hervor. Es wird sehr rasch resorbirt, dringt mit Leichtigkeit in alle Gewebe ein und setzt sich mit dem Chlornatrium in Jodnatrium und Chlorkalium um. In Folge dessen muss seine Salzwirkung (vergl. S. 250) eine besonders starke sein. Wenn man ferner berücksichtigt, dass neben der Kali- und einer besonderen Jodidwirkung, die vielleicht auch auf die Stätten des Stoffumsatzes sich erstrecken, freiwerdendes Jod einen directen Einfluss auf die Gewebe ausüben könnte, so hat man in diesen

Verhältnissen eine genügende Grundlage für die Erklärung der Wirksamkeit dieser Jodverbindung. Allerdings muss es vorläufig unentschieden bleiben, ob die eine oder die andere jener Wirkungen das heilsame Moment bildet, oder ob alle zusammen dabei betheiligt sind. Letzteres erscheint nicht unwahrscheinlich, weil das Jodkalium bei der Behandlung der genannten Krankheitszustände weder durch ein anderes Jodid, noch durch ein anderes Kalisalz, noch auch durch leicht resorbirbare Salze im Allgemeinen in ausreichender Weise ersetzt werden kann.

Das Jodkalium wird von Hunden und Katzen in einer Menge von täglich 0,03 g pro kg ohne Störungen des Wohlbefindens vertragen (Buchheim und Holtermann, 1851; Buchheim und Strauch, 1852), und kann von Menschen erfahrungsgemäss in täglichen Gaben von 2 g genommen werden, ohne dass in Folge der localen Wirkung auf den Magen eine Beeinträchtigung der Ernährung eintritt.

Nach grösseren Gaben und längerem Gebrauch treten öfters schwerere, als „Jodismus" bezeichnete, Vergiftungserscheinungen auf, die, abgesehen von den bereits erwähnten Hautexanthemen und dem mit rauschähnlichen Zuständen verbundenen Jodschnupfen, aus gastrischen Erscheinungen, Erbrechen, Durchfällen, dem Heisshunger gleichenden Sensationen im Magen, Herzklopfen, Husten mit Hypersecretion der Bronchialschleimhaut, zuweilen sogar Glottisödem, fieberartigen Zuständen, Abmagerung und Kachexie zusammengesetzt sind.

c. **Die Wirkungen der Bromide.** Das Bromkalium verhält sich im Organismus in den Hauptsachen wie das Chlorkalium, die Salz- und Kaliwirkungen sind die gleichen. Im Magen treten nach seiner Einverleibung grössere Mengen von Bromwasserstoff auf (Külz, 1887).

Man wendet das **Bromkalium in Krankheiten des Nervensystems** an, um eine gesteigerte Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Gebiete des Gehirns herabzustimmen und dadurch einerseits Schlaflosigkeit zu beseitigen und andererseits den Eintritt von krampfhaften Erscheinungen, namentlich von epileptischen Anfällen, zu verhindern. Die beruhigende Wirkung betrifft namentlich die von den tactilen Hautreizen und von anderen Sinneserregungen abhängigen Reflexvorgänge und die Functionsgebiete des Mittelgehirns, während die der Grosshirnrinde erst nach grösseren, längere Zeit fortgesetzten Gaben beeinflusst werden. Dem entsprechend sind die Indicationen für die Anwendung dieses Mittels zu stellen. Gegen epileptiforme Anfälle z. B., die von der Gehirnrinde ausgehen, kann das Salz nicht so wirksam sein, wie gegen solche, die ihren Ursprung in tieferen Gehirnabschnitten haben.

Nach den Angaben zahlreicher Beobachter ist der Nutzen des Mittels in vielen Fällen nicht zu bezweifeln. Dagegen ist die Frage bisher mit einiger Sicherheit nicht zu beantworten, ob es sich dabei um eine Kali- oder eine Bromidwirkung oder um beides handelt.

In Versuchen mit Bromkalium an Säugethieren hat sich bisher nur die Kaliwirkung nachweisen lassen, während das Bromnatrium kein anderes Verhalten als das Kochsalz zeigte.

Versuche an gesunden Menschen ergaben verschiedene Resultate (vergl. Literatur bei Krosz, 1876). Die einen beobachteten nach Bromkalium die gleichen Erscheinungen wie nach Chlorkalium (Saison), die anderen schreiben dem erstgenannten Salz besondere Wirkungen zu, die nicht vom Kali abhängen und deshalb auch nach der Anwendung des Bromnatriums, nicht aber nach der des Chlorkaliums auftreten (Krosz) und deren Erscheinungen in Müdigkeit, Abspannung, Schläfrigkeit, Herabsetzung der Gedankenschärfe, Schwerfälligkeit der Sprache und Abstumpfung der Reflexempfindlichkeit des Gaumens bestehen.

Auch die Beobachtungen an Kranken, namentlich an Epileptikern, führten zu keinen übereinstimmenden Angaben. Das Ausbleiben der epileptischen Anfälle nach dem Gebrauch des Bromkaliums wird von allen Beobachtern bestätigt. Die Anfälle kehren aber nach dem Aussetzen des Mittels meist wieder. Doch werden auch wirkliche Heilungen notirt (Begbie, Bennett, Voisin).

Was die übrigen Bromide und die Kaliumsalze im Allgemeinen betrifft, so wird nach den Angaben der meisten Autoren das Bromkalium von keinem anderen Präparat übertroffen. Aber selbst das Chlorkalium hat man nicht unwirksam gefunden. Die einen schreiben ihm sogar die gleiche Bedeutung wie dem Bromkalium zu (Sander), nach anderen soll es nur einen geringen Einfluss auf die epileptischen Anfälle ausüben oder diese sogar verstärken (Stark). In Bezug auf das Bromnatrium stimmen die meisten Beobachter darin mit einander überein, dass diese Verbindung wie das Bromkalium, obgleich vielleicht in geringerem Masse, den Eintritt der Anfälle bei Epileptikern zu verhindern vermag.

Annähernd das Gleiche gilt von der Anwendung der einzelnen Salze bei nervöser Schlaflosigkeit und allgemeiner Reflexempfindlichkeit. Nur ist es in diesen Fällen noch schwie-

riger ein sicheres Urtheil zu gewinnen, weil auf den Eintritt des Schlafes die verschiedenartigsten psychischen Momente einen grossen Einfluss haben und eine schlafmachende Wirkung ganz indifferenter Mittel vortäuschen können (Amburger, 1852).

Wenn man das Gesagte nochmals zusammenfasst, so ergiebt sich, dass eine Bromidwirkung, d. h. eine besondere Wirkung des Broms in seinen Salzen, nur an Menschen, besonders bei der Behandlung der Epilepsie und nervöser Erregungszustände, deutlich zu Tage tritt.

In einzelnen Fällen hat man nach wenigen oder sogar nach einmaligen grösseren Gaben von Bromkalium und Bromnatrium schwere acute Vergiftungserscheinungen auftreten sehen, welche hauptsächlich durch intensivere Magen- und Darmreizung, aber auch durch Lähmungen im Gebiete des Centralnervensystems bedingt werden. Weit häufiger und folgenschwerer sind die mehr chronischen Vergiftungen, welche nach monatelangem Gebrauch dieser Salze auftreten und nach dem Aussetzen derselben wieder aufhören. Die Symptome betreffen hauptsächlich das Gehirn und sind: Abnahme des Gedächtnisses, Schwäche des Gesichts und Gehörs, Verminderung der Hautsensibilität, schwankender Gang, Somnolenz, Delirien und selbst maniakalische Anfälle; ferner durch die locale Salzwirkung bedingte Störungen der Magen- und Darmfunctionen, namentlich verminderte Verdauung, und als Folgen der letzteren Anämie und Abmagerung, bei deren Zustandekommen vielleicht auch die allgemeine Wirkung der Salze auf den Stoffwechsel eine Rolle spielt. Die Verlangsamung der Pulsfrequenz, die nach dem Gebrauch des Bromnatriums ausbleibt, hängt wahrscheinlich von dem Kali ab. Endlich erzeugen auch die Bromide, ähnlich wie das Jodkalium, Hautexantheme in Form von Acneknötchen und Pusteln sowie katarrhalische Zustände verschiedener Schleimhäute. Unter den letzteren scheint zuweilen die Respirationsschleimhaut der Sitz einer solchen Affection zu sein; wenigstens hat man nach dem Gebrauch des Bromkaliums, besonders an Frauen und Kindern, heftige Hustenanfälle eintreten sehen.

d. **Die Wirkung der chlorsauren Salze.** Die Wirkungen dieser Salze an den Applicationsstellen, auf den Stoffwechsel und die Harnsecretion entsprechen denen der Chloride und Nitrate. Die Kaliwirkung des chlorsauren Kaliums ist schwächer als die

des Chlorkaliums, weil es procentisch weniger Kalium enthält als das letztere. Das Natriumchlorat wirkt auf Muskeln und Nerven nicht stärker als Kochsalz (Stokvis, 1886).

Man wendet das chlorsaure Kalium als locales Mittel bei Mund- und Rachenaffectionen der verschiedensten Art an. Die unbestreitbar günstigen Erfolge dieser Anwendung sind hauptsächlich auf die local desinficirende und zum Theil vielleicht auch auf die reizende Salzwirkung zurückzuführen. Wahrscheinlich spielt dabei auch die Chlorsäure eine Rolle, welche, wie die Jodwasserstoffsäure und das Jod aus dem Jodkalium (vergl. S. 257), in geringer Menge in der Mundhöhle durch die Massenwirkung der Kohlensäure oder durch andere hier auftretende Säuren frei gemacht werden könnte.

So wie man früher bei der Behandlung der Scabies mit Schwefel diesen nicht bloss auf die Haut, sondern auch in den Magen gebracht hat, so giebt man das chlorsaure Kalium bei Mundaffectionen auch innerlich. Bei dieser Anwendung hat man nach grösseren Gaben in einzelnen Fällen, namentlich bei Kindern, schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod eintreten sehen. Dabei spielen in einzelnen Fällen wohl auch die Salz- und Kaliwirkung eine Rolle, die deletären Folgen werden aber durch die von der oxydirenden Wirkung der Chlorsäure abhängige Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin herbeigeführt (Marchand, 1879). Das Blut nimmt dabei die Chocoladenfarbe an und verliert die Eigenschaft Sauerstoff abzugeben, die Blutkörperchen quellen, geben den Farbstoff an das Plasma ab und wandeln sich schliesslich in eine gallertartige Masse um. Die Zerfallsproducte der Blutkörperchen häufen sich in der Milz an und bringen tief gehende Veränderungen in den Nieren hervor (Marchand). Von diesen Vorgängen hängen die beobachteten Symptome und pathologischen Befunde ab; es sind: Hämaturie, Verminderung der Harnsecretion, Blutcylinder in den Kanälen der Markpyramiden der Nieren, Verfärbungen der Haut, auch ikterische, und schliesslich Allgemeinleiden, die unter Coma und Convulsionen zum Tode führen können.

Experimentell lässt sich während des Lebens die Methämoglobinbildung mit Sicherheit nur an Hunden und Katzen erzeugen. Bei der Einführung in den Magen sind dazu 1—2 g Natriumchlorat pro kg Körpergewicht erforderlich (Marchand, 1887). Dann stellen sich die gleichen Veränderungen des Blutes,

der Nieren und des Harns mit ihren Folgen ein, wie bei den Vergiftungen an Menschen.

Kaninchen sterben nach ausreichend grossen Gaben von chlorsaurem Kalium bei jeglicher Art der Application und bei jeder Dauer des Verlaufs an den Kaliwirkungen auf Herz und Nervensystem, nach 8—12 g Natriumchlorat an den allgemeinen Salzwirkungen. Methämoglobin tritt während des Lebens im Blute und im Harn nicht auf (Stokvis, 1886), und zwar auch dann nicht, wenn durch Eingeben von Salzsäure die Alkalescenz des Blutes soweit vermindert wird, als es die Thiere eben noch vertragen (vergl. Gruppe der Säuren), oder wenn durch Einathmen von Kohlensäure die Menge der letzteren im Blute vermehrt wird, so dass Dyspnoë und Narkose entstehen. Ebensowenig veranlasste die gleichzeitige Einspritzung von Natriumchlorat und von Blut, in welchem durch Verdünnen mit Wasser die Blutkörperchen zerstört waren, in die Venen das Auftreten von Methämoglobin. Versuche an Kaninchen, an denen durch Injection fauler Substanzen eine Steigerung der Körpertemperatur erzeugt war, fielen ebenfalls negativ aus, bis auf einen Fall, in welchem sich unmittelbar vor dem Tode schwache Spectralstreifen des Methämoglobins erkennen liessen (J. Cahn, 1887).

Von dem in den Magen aufgenommenen chlorsauren Kalium wurden in allen bisher nach zuverlässigen Methoden ausgeführten Untersuchungen in einzelnen Fällen 96—97 % und durchschnittlich 90 % unverändert im Harn wiedergefunden (Isambert, 1856; Rabuteau, 1868; v. Mering, 1885; Gaethgens, 1886; Stokvis, 1886).

1. Natrium chloratum, Chlornatrium, Kochsalz. Messerspitzen- oder theelöffelweise.

2. Ammonium chloratum, Chlorammonium, Salmiak. Gaben 0,3—1,2.

3. **Kalium bromatum**, Bromkalium. Gaben 0,5—3,0, täglich bis 10,0—15,0.

4. Natrium bromatum, Bromnatrium. In 1,8 Wasser und 5 Weingeist löslich. Gaben wie beim Bromkalium.

5. Ammonium bromatum, Bromammonium. In Wasser leicht, in Weingeist schwer löslich. Gaben wie beim Bromkalium.

6. **Kalium jodatum**, Jodkalium. Gaben 0,1—0,6, täglich 1,5—2,0, in wässriger Lösung. Gleichzeitiges Einnehmen von Säuren und Metallsalzen ist zu vermeiden; zweckmässig ist ein Zusatz von Natriumcarbonat, um die Zersetzung im sauren Magensaft zu verhindern.

7. Unguentum Kalii jodati. Jodkalium 20, Wasser 10, Paraffinsalbe (Vaseline) 170. Unwirksam und ganz überflüssig.

8. Natrium jodatum, Jodnatrium; weisses Pulver. Gaben wie beim Jodkalium.

9. Kalium nitricum und Natrium nitricum, salpetersaures Kalium, Salpeter und salpetersaures Natrium. Veraltet.

10. Charta nitrata, mit Salpeter getränktes Papier; der Rauch wird eingeathmet.

11. **Kalium chloricum**, chlorsaures Kalium. In 16 Wasser und 130 Weingeist löslich. Als Gurgelwasser in 5 % Lösung. Gaben innerlich 0,1—0,6, täglich bis 5,0—8,0, in wässriger Lösung.

12. Liquor Natrii silicici, Natronwasserglas. Spec. Gew. 1,3—1,4. Zugleich ein alkalisches Mittel; wird merkwürdiger Weise auch innerlich gegeben.

Die folgenden Salze können wegen ihrer Umwandlung im Blute in Carbonate auch zu den Alkalien gerechnet werden, und es wird von ihnen noch besonders die Rede sein.

13. **Kalium aceticum**, Kaliumacetat, essigsaures Kalium. Gaben 2,0—4,0, täglich 8,0—12,0.

14. Liquor Kalii acetici; aus Kaliumbicarbonat durch Neutralisiren mit Essigsäure dargestellt; enthält 33% Kaliumacetat. Gaben 2,0—10,0.

15. Natrium aceticum, Natriumacetat; verwitternde Krystalle, in 1,4 Wasser und 23 Weingeist löslich; reagirt alkalisch. Gaben wie beim Kaliumacetat.

16. Potio Riveri, River'scher Trank. Citronensäure 4, Wasser 190, Natriumcarbonat 9.

## 2. Gruppe des Glaubersalzes oder der schwer resorbirbaren, abführenden Salze der Alkalien und alkalischen Erden.

Es gehören zu dieser Gruppe die in Wasser leicht löslichen, im Darmkanal schwer resorbirbaren und deshalb abführend wirkenden Salze der Alkalien und alkalischen Erden, deren typische Glieder das Natriumsulfat oder Glaubersalz und das Magnesiumsulfat oder Bittersalz sind. Ihnen schliessen sich andere Magnesiumverbindungen, einzelne Phosphate und Tartrate und von nicht officinellen Salzen das schwefligsaure und unterschwefligsaure Natrium, das Ferrocyankalium und Ferrocyannatrium und die äthylschwefelsauren Alkalien an.

Durch die gleichen Eigenschaften wie diese Salze wirken auch in Wasser leicht lösliche ungiftige organische Stoffe abführend, wenn sie im Darmkanal schwer resorbirt werden. Dies Verhalten zeigen einzelne Zuckerarten, unter denen indess nur der Mannit praktisch in Betracht kommt. Colloïde organische Stoffe, die ihres hohen Moleculargewichts wegen im

gelösten Zustande keine erheblichen molecular-physikalischen Eigenschaften entfalten, rufen direct auch keine Stuhlentleerungen hervor, können aber das Zustandekommen derselben in der bereits bei den einhüllenden Mitteln angegebenen Weise begünstigen.

Wegen ihrer geringen Neigung geschlossene Membranen auf osmotischem Wege zu passiren, dringen die abführenden Salze nur schwer in die Gewebe ein und verursachen deshalb an der Haut und den Schleimhäuten keine erhebliche Reizung.

**Die Ursache der abführenden Wirkung der Salze dieser Gruppe** ist unzweifelhaft darin zu suchen, dass sie im Magen und Darmkanal im Gegensatz zu denen der Kochsalzgruppe nur langsam und in geringer Menge resorbirt werden, das Wasser in Form ihrer Lösungen gebunden halten und seine Aufsaugung verhindern. In Folge dessen gelangt der Dünndarminhalt nicht nur im flüssigen Zustande in den Dickdarm, sondern bleibt auch hier vor der Eindickung bewahrt und wird mit dem grössten Theil des Salzes in Form von flüssigen Stühlen entleert. Obgleich diese Salze nur in geringem Grade locale Reizung bedingen, so vermögen sie doch am empfindlichen Darm die Peristaltik bis zu einem gewissen Grade zu verstärken, wodurch die Entleerung der Faeces beschleunigt wird.

Trotz dieser einfachen molecular-physikalischen Verhältnisse, von welchen die Wirkung der schwer resorbirbaren Salze abhängt, sind dennoch nicht alle im Darm sich abspielenden Vorgänge genügend klar gestellt. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um die eingehend untersuchte und trotzdem viel umstrittene Frage, ob und unter welchen Umständen die abführenden Salze einen Erguss von Flüssigkeit in den Darm veranlassen. Die Beantwortung dieser Frage ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, weil die unter verschiedenen Bedingungen durch experimentelle Untersuchungen an Thieren erlangten Resultate weder unter einander eine ausreichende Uebereinstimmung zeigen, noch auch ohne Weiteres auf die Verhältnisse übertragen werden können, unter denen diese Abführmittel am Menschen zur Wirkung gelangen.

Nachdem Poiseuille (1828) und Liebig (1839) die Ansicht ausgesprochen hatten, dass die abführenden Salze bei grösserer Concentration durch eine osmotische Wasserentziehung eine Transsudation aus dem Blute in den Darm veranlassen, zeigte Aubert (1852), dass die Concentration der Salzlösungen

für die Wirkung gleichgültig ist, dass demnach bei dem Zustandekommen der letzteren eine Wasserentziehung aus dem Blute nicht im Spiele sein kann. Buchheim und H. Wagner (1853) bestätigten die Unabhängigkeit der Wirkung von der Verdünnung der verabreichten Lösung und stellten fest, dass nur dann reichliche Mengen von Glaubersalz resorbirt werden, wenn die Gaben so klein sind, dass sie keine stärkeren Stuhlentleerungen hervorbringen. Während in Versuchen an Menschen nach einer Gabe von 30 g des krystallisirten Salzes nur 4—14 % desselben in den Harn übergingen, wurden von 20 g rund 25—35 % und von den kaum noch wirksamen Gaben von 10 g sogar 70—90 % durch die Nieren entleert. Werden gleichzeitig Glaubersalz und Kochsalz eingenommen, so erreicht die Ausscheidung des theilweise resorbirten Glaubersalzes erst ihr Maximum, wenn die des Kochsalzes bereits vollständig beendet ist. In Folge dieser langsamen Resorption hält das Glaubersalz sein Lösungswasser im Darm zurück und verhindert in dieser Weise die Eindickung des Darminhalts, so dass dieser im flüssigen Zustande entleert wird.

Von einem Erguss von Flüssigkeit in den Darm kann bei Anwendung ganz verdünnter, aber noch wirksamer Lösungen nicht die Rede sein. Dass aber ein solcher unter besonderen Umständen in der That eintritt, beweisen die Versuche von Colin (1854), Moreau (1870), Brunton (1874), Leubuscher (1886) u. A. Diese Autoren injicirten an Pferden, Hunden und Kaninchen nach Eröffnung der Bauchhöhle die Lösung des abführenden Salzes in eine vom übrigen Darm durch Abklemmen oder Abbinden isolirte Darmschlinge und fanden diese nach einiger Zeit oft prall mit Flüssigkeit gefüllt. Aber auch die Salze der Kochsalzgruppe, die nicht abführend wirken, verursachen unter denselben Bedingungen einen Erguss von Flüssigkeit in alle Theile des Darms, in welche ihre concentrirteren Lösungen gelangen (A. Flemming, 1893), sowie auch in den Magen an intacten Thieren (Bunge, 1871) und bei Menschen (Reichmann 1887).

Zu ganz entgegengesetzten Resultaten führten die Versuche, in denen Bitter- oder Glaubersalz nicht in eine nach Eröffnung der Bauchhöhle zugänglich gemachte Darmschlinge, sondern in eine Thiry'sche Darmfistel gebracht wurde. Eine Ansammlung von Flüssigkeit in dem isolirten, aber normal ernährten Darmstück erfolgte nicht (Thiry, 1864; Schiff, 1867; Radziejewski, 1870).

Falls den durch die Salze bedingten Durchfällen regelmässig ein durch osmotische Wasserentziehung oder durch Anregung von Secretionen bedingter Flüssigkeitserguss in den Darm zu Grunde läge, so müssten die abführenden Wirkungen mit der Concentration der Lösungen wachsen, und die ohne Wasser, im trockenen Zustande gereichten Salze ganz besonders wirksam sein. Die Unabhängigkeit der Wirkung von dem Concentrationsgrad der Lösungen haben, wie oben erwähnt ist, Aubert und dann Buchheim erwiesen. Giebt man Thieren, deren Verdauungskanal frei von Flüssigkeit ist, statt in Lösung das Glaubersalz in Substanz, so tritt nach einer Gabe, die in Form einer Lösung sicher wirksam ist, überhaupt keine Darmentleerung ein. Das Salz wird unter diesen Umständen allmälig resorbirt (Hay, 1883).

Diese Versuche wurden an Thieren ausgeführt, denen ein paar Tage lang vor der Darreichung des Salzes Wasser und flüssige Nahrung entzogen waren, um den Darm völlig frei von Flüssigkeit zu machen. Es liegt daher der Einwand nahe, dass nicht der Mangel von Flüssigkeit im Darm, sondern die Concentration des Blutes, also der Mangel des letzteren an disponibelem Wasser für einen Erguss, die Ursache des Ausbleibens der Durchfälle sei. Allein auch nach der Injection von Wasser in das Blut bleibt eine sehr concentrirte Glaubersalzlösung beim Hungerthier unwirksam (Hay, 1883). Bringt man andererseits in den im Kochsalzbade freigelegten, völlig leeren Darm hungernder und durstender Kaninchen oder Katzen Salzlösungen, welche nur 2—3 % $Na_2SO_4$ oder NaCl enthalten, so erfolgt dennoch ein Erguss von Flüssigkeit, deren Menge mit der Concentration der angewendeten Lösungen wächst und die nur reichliche Mengen von Schleim, aber kein Eiweiss und keine Bestandtheile von Secreten enthält, also sicher durch osmotische Wasserentziehung in den Darm gelangt ist (A. Flemming, 1893).

Das Blut wird nach dem Einnehmen von Glaubersalz bei Menschen und Thieren zwar reicher an rothen Blutkörperchen (Hay, 1884), doch braucht diese Concentration nicht von einer Vermehrung der Darmsekretionen (Hay) abzuhängen, sondern ist vielmehr in dem mangelhaften Ersatz des durch Haut, Lungen und Nieren ausgeschiedenen Wassers in Folge der Verhinderung der Resorption im Darmkanal zu suchen.

Auf Grund der vorstehend mitgetheilten Thatsachen lässt sich mit Sicherheit nicht entscheiden, ob und unter welchen

Umständen beim Menschen durch die abführenden Salze ein Erguss von Flüssigkeit in den Darm herbeigeführt wird. Am leichtesten könnte ein solcher eintreten, wenn in hydropischen Zuständen das Blut und die Gewebe sehr wasserreich sind und concentrirtere Lösungen von Glauber- und Bittersalz verabreicht werden. Dagegen darf man mit Gewissheit annehmen, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der Anwendung verdünnterer Lösungen, z. B. in Form der Bitterwässer, die flüssigen Stuhlentleerungen lediglich dadurch zu Stande kommen, dass das Wasser im Darmkanal in der oben angegebenen Weise zurückgehalten wird.

Man hat auch angenommen, dass die abführende Wirkung der Salze dieser Gruppe nach ihrem Uebergang in das Blut durch eine specifische Erregung der Darmnerven und Beschleunigung der Peristaltik zu Stande kommt (Aubert, 1852). Dieser Anschauung widerspricht aber die Thatsache, dass nach der Einspritzung von Glaubersalz in das Blut die Fäcalmassen nicht nur nicht flüssiger werden, sondern im Gegentheil wegen der verstärkten Aufsaugung im Darm als Folge der vermehrten Ausfuhr von Wasser durch die Nieren bei der Ausscheidung des Salzes eine consistentere Beschaffenheit annehmen (Buchheim, 1854).

Auch das Magnesiumcarbonat und die gebrannte Magnesia wirken abführend, weil sie im Darmkanal durch die daselbst befindliche Kohlensäure in das relativ leicht lösliche und sehr schwer resorbirbare Doppelcarbonat umgewandelt werden (Buchheim und seine Schüler). Alle Magnesiumsalze gehen im Darm durch Umsetzung mit dem Natriumcarbonat in die kohlensaure Verbindung über. Bei der Resorption folgt jedes der dabei entstandenen Salze seinem eigenen Gesetze. Daher wird nach der Einverleibung von Bittersalz im Verhältniss zur Schwefelsäure mehr Magnesia mit den Fäces als mit dem Harn entleert, und umgekehrt erscheint im letzteren mehr Schwefelsäure als der Steigerung der hier auftretenden Magnesiamenge entspricht (Aubert, 1852; Buchheim und Kerkovius, 1855).

Dass die abführenden Salze schwer resorbirbar sind, beweist ihr langsamer Uebergang in den Harn. Je länger sie im Darmkanal verweilen, z. B. wenn man die Stuhlentleerungen durch Morphin oder Gerbsäuren unterdrückt (Buchheim, 1854) oder nur kleine Mengen des Salzes mit wenig Wasser anwendet, in desto reichlicherem Masse erfolgt die Resorption. Nur ganz verdünnte, 0,12—0,25 % Glaubersalz enthaltende Lösungen werden in einem Thiry-Vella'schen Darmstück so rasch wie Wasser resorbirt (Gumilewski, 1886). Daher nimmt der Harn nach kleineren Gaben von weinsaurem Kalium-Natrium (Seignettesalz) regel-

mässig eine alkalische Reaction an, nach grösseren nur dann, wenn keine Durchfälle erfolgen (Laveran und Millon, 1844). Auf solchen Verhältnissen beruht es auch, dass das Kaninchen mit seinem längeren Darm zehnmal mehr Calcium- und Magnesiumphosphat resorbirt und im Harn ausscheidet als der Hund (Buchheim und Körber, 1861).

Aus der Wirkungsweise der abführenden Salze ergeben sich mancherlei **Regeln für ihre praktische Anwendung.** Vor allen Dingen ist es zweckmässig, sie nicht in grosser Concentration oder gar in Pulverform, sondern in verdünnteren Lösungen zu geben. Sehr geeignet sind daher die natürlichen Bitterwässer; doch kommt es nicht darauf an, ob das eine etwas concentrirter ist als das andere und ob es an nebensächlichen Bestandtheilen, z. B. an Calciumsalzen, einen grösseren oder geringeren Gehalt besitzt. Darauf pflegt aber die Reclame bei der Empfehlung der einzelnen Mineralwässer ein grosses Gewicht zu legen.

Beim längeren Verweilen im Magen verursachen grössere Mengen von Salzlösungen leicht Störungen der Magenfunktionen. Die salinischen Abführmittel sind daher bei Kranken, welche beständig im Bette liegen, nur mit einiger Vorsicht zu gebrauchen, namentlich ist ihre öftere Anwendung während längerer Zeit zu vermeiden, weil in der Ruhe und bei horizontaler Lage der Uebertritt des Mageninhalts in den Darm erschwert ist. In anderen Fällen hat man dafür Sorge zu tragen, dass die Salzlösung den Magen sobald wie möglich verlässt. Diesen Sinn hat der übliche Spaziergang, den die Badeärzte bei täglichem, wochenlang fortgesetztem kurmässigen Gebrauch der abführenden Mineralwässer den Kranken nach jedem Trinken verordnen. Der Zweck derartiger Kuren ist hauptsächlich wohl darin zu suchen, dass der Darm, in welchem Gährungs- und Fäulnissvorgänge schon unter gewöhnlichen Verhältnissen stattfinden und in Krankheiten zuweilen in verstärktem Masse auftreten, durch die reichliche Zufuhr abführender Wässer und durch die regelmässige vollständige Entleerung seines Inhalts gleichsam ausgespült und desinficirt wird.

Da die abführenden Salze nur eine geringe Reizung verursachen, so dürfen sie auch in solchen Fällen gebraucht werden, in denen es darauf ankommt, in entzündlichen und anderen fieberhaften Krankheiten den Darm zu entleeren, ohne ihn zu reizen, weil im entgegengesetzten Falle das Fieber verstärkt werden könnte. Die alte Auffassung von der „antiphlogisti-

schen Wirkung der Mittelsalze" ist von diesen negativen Eigenschaften abzuleiten. Ein günstiger Einfluss auf die Entzündung und das Fieber lässt sich nur mit der Darmentleerung in Zusammenhang bringen. Bei diesem Vorgang entsteht vermuthlich ein verstärkter Blutzufluss zum Darm, durch welchen eine Fluxion nach den erkrankten Organen, z. B. der Lunge, gemässigt, und der Ablauf der Erkrankung in günstiger Weise beeinflusst wird.

Ist aber der Darmkanal selber der Sitz einer entzündlichen Erkrankung, so genügt sogar die schwache Reizung, die das Glauber- und Bittersalz bedingen, um die Entzündung zu steigern. Man giebt in derartigen Fällen daher anderen Mitteln, z. B. dem Kalomel, den Vorzug.

Nicht ungeeignet ist die Combination der abführenden Salze mit solchen Mitteln, welche durch Verstärkung der peristaltischen Bewegungen Darmentleerungen bewirken. Unter ihnen ist die Senna besonders zweckmässig, weil sie anscheinend in erster Linie die Darmganglien erregt, ohne entzündliche Reizung zu verursachen. Der Wiener Trank (S. 232) ist daher ein ganz rationelles Abführmittel.

1. **Natrium sulfuricum**, Glaubersalz, $Na_2SO_4 + 10H_2O$; in 3 Wasser löslich. Gaben 30,0, meist esslöffelweise in wässriger Lösung, am besten ohne alle Geschmackscorrigentien.

2. Natrium sulfuricum siccum, entwässertes Glaubersalz; zu Pulvermischungen zu verwenden.

3. Kalium sulfuricum, Kaliumsulfat, $K_2SO_4$; völlig überflüssig.

4. **Sal Carolinum factitium**, künstliches Karlsbader Salz. Entwässertes Glaubersalz 44, Kaliumsulfat 2, Kochsalz 18, Natriumbicarbonat 36.

5. Natrium thiosulfuricum, unterschwefligsaures Natrium. Grosse, leicht lösliche Krystalle. Durch Säuren wird es unter Entwickelung von schwefliger Säure und Abscheidung von Schwefel zersetzt. Bindet freies Jod.

6. **Tartarus depuratus**, saures weinsaures Kalium, Weinstein; in 192 Wasser löslich. Gaben 0,5—4,0.

7. Kalium tartaricum, Kalumtartrat; in 1,4 Wasser löslich.

8. **Tartarus natronatus**, Kalium-Natriumtartrat, Seignettesalz; in 1,4 Wasser löslich. Gaben bis 30,0.

9. Pulvis aërophorus laxans, abführendes Brausepulver. Jede Dosis besteht aus Seignettesalz 7,5 und Natriumbicarbonat 2,5 in einer gefärbten (blauen) und Weinsäure 2 in einer weissen Kapsel.

10. Tartarus boraxatus, Boraxweinstein. Borax 2, Weinstein 5, Wasser 20, die Lösung zur Trockene eingedampft.

11. **Magnesium sulfuricum**, Magnesiumsulfat, Bittersalz, $MgSO_4 + 7H_2O$; in 0,8 Wasser löslich. Gaben wie beim Glaubersalz.

12. Magnesium sulfuricum siccum, entwässertes Bittersalz; zu Pulvermischungen.

13. Magnesium citricum effervescens, Brausemagnesia. Gemenge von Natrium- und Magnesiumcarbonat und Citronensäure.

Die gebrannte Magnesia und das Magnesiumcarbonat gehören zur Gruppe der Alkalien, wirken aber ebenfalls abführend und könnten deshalb auch hier ihren Platz finden.

14. **Manna**, Manna; der freiwillig getrocknete Saft aus dem Stamm von Fraxinus Ornus. Wirksamer Bestandtheil ist der Mannit. In der Manna erschweren vermuthlich gummiartige colloïde Substanzen seine Resorption und verstärken damit seine Wirksamkeit. Gaben 5,0—30,0.

15. **Syrupus Mannae**, Mannasyrup, Kindersäftchen. Manna 1, Wasser 4, Zucker 5.

Das Tamarindenmus und das Queckenextract, denen sich von nicht officinellen Präparaten das Pflaumen- und Hollundermus anschliessen, enthalten saure pflanzensaure Alkalien, deren abführende Wirkung wohl auch durch die Gegenwart colloïder Stoffe erhöht wird. Bei den Traubenkuren ist das saure weinsaure Kalium das Wirksame. Auch die Kuhmolken gehören hierher. Sie werden mittelst Labessenz (Liquor seriparus) oder mit 1 % Weinstein hergestellt (Serum Lactis dulce und acidum) und erhalten häufig einen Zusatz, z. B. von Tamarindenmus (S. Lactis tamarindinatum).

16. Pulpa Tamarindorum cruda, Tamarindenmus; das braunschwarze Mus der Hülsen von Tamarindus indica; es schmeckt sauer.

17. **Pulpa Tamarindorum depurata**; durch heisses Wasser erweichtes und durch ein Haarsieb geriebenes, mit 20% gepulv. Zucker vermischtes Tamarindenmus. Thee- und esslöffelweise.

## B. Alkalien, Säuren, Halogene und Oxydationsmittel.

Die Alkalien, Säuren, Halogene und die stärkeren Oxydationsmittel verursachen im Gegensatz zu den molecularen Wirkungen der bisher behandelten Agentien eigentliche chemische Veränderungen der Gewebsbestandtheile, die man **Aetzung** nennt und die mit den leichtesten, nicht analysirbaren Alterationen des Protoplasmas beginnen und mit völliger Umwandlung und Spaltung aller Substanzen enden, aus denen die Gewebe zusammengesetzt sind. Die Folgen bestehen in Entzündung oder Zerstörung der Gewebe; im letzteren Falle mit entsprechendem Substanzverlust (Aetzung der Chirurgen).

Die veränderten Gewebsbestandtheile, ihre Spaltungsproducte, ferner plastische Exsudate sowie Verbindungen aller dieser Substanzen mit den

Componenten des Aetzmittels bilden eine Masse, die man als Aetzschorf bezeichnet. Derselbe hat entweder eine weiche Beschaffenheit und hängt nur locker mit dem darunterliegenden unzerstörten Gewebe zusammen, oder er besteht aus einer consistenten, trockenen, fest anhaftenden Masse.

Der Substanzverlust kann auch dadurch herbeigeführt werden, dass die Gewebe nicht direct zerstört, sondern nur abgetödtet und dann nekrotisch abgestossen werden oder durch eine destructive Entzündung zu Grunde gehen. Die Aetzung, welche unmittelbar zur Zerstörung führt, ist stets von einer Entzündung der benachbarten Theile begleitet. Dagegen kann die letztere auch ohne Gewebszerstörung auftreten, wenn die Menge des Aetzmittels und die Dauer seiner Einwirkung ein gewisses Mass nicht übersteigen.

Von der Aetzung werden alle Gewebselemente — das Bindegewebe, die zelligen Elemente, die Gefässwandungen, das Blut, die Nerven — mehr oder weniger gleichzeitig betroffen.

In den leichteren Graden hat man es, wie nach der Anwendung der molecular wirkenden Mittel, oft nur mit der sensiblen Reizung und der auf Erweiterung der Gefässe beruhenden activen Congestion an der Applicationsstelle zu thun. Der nächste Grad der Aetzung verursacht die verschiedenen Entzündungsvorgänge: Exsudation mit oder ohne Blasenbildung an der Haut, Auftreten von Pseudomembranen an den serösen und Schleimhäuten, parenchymatöse Schwellung, Trübung und Wucherung der zelligen Elemente.

Auch der Verlauf und die Ausgänge der durch Aetzung bewirkten Entzündungen bieten nichts Eigenartiges. Die letzteren können in den leichteren Graden vollständig zurückgehen, in den schwereren zur Abtödtung, Vereiterung und Schmelzung der Gewebe führen.

Die toxische Bedeutung vieler chemischen Verbindungen beruht bloss darauf, dass sie durch Aetzung der Magen- und Darmschleimhaut Gastroenteritis bewirken oder, bei längere Zeit fortgesetzter Application kleinerer Mengen, chronische katarrhalische Erkrankungen veranlassen.

Bei der therapeutischen Anwendung der ätzenden Agentien sucht man entweder durch eine nutritive Reizung Hypertrophien rückgängig zu machen und Exsudate zur Resorption zu bringen (vergl. S. 214) oder durch eine stärkere Aetzung pathologische Neubildungen und krankhaft veränderte Gewebe zu zerstören und fortzuschaffen. Die Alkalien haben ausserdem

die Eigenschaft, Horngebilde zu erweichen, Schleim zu lösen, Fett zu emulsioniren und Bindesubstanzen zu lockern.

Bei den **Säuren und Alkalien** kommt die Eigenschaft sich gegenseitig zu neutralisiren ebenfalls in Betracht. Wo unter normalen Verhältnissen, wie im Magen, sich Säure findet oder, wie im Harn, eine saure Reaction besteht, da lässt sich durch das Neutralisiren ein erheblicher Einfluss auf die Functionen und den Zustand der betreffenden Organe ausüben. Die Beseitigung der normalen alkalischen Reaction der Gewebe kann allein ausreichen, um Störungen der Ernährung und der Function der betroffenen Gebilde herbeizuführen.

Alle Organe, namentlich auch das Nervensystem, stehen während des Lebens unter dem Einfluss einer beständigen **Alkaliwirkung,** die ausschliesslich oder doch vorwiegend vom Natriumcarbonat bedingt wird. Die Natur derselben ist bisher noch unbekannt; man weiss nur, dass ihr Fortfall unfehlbar den Tod verursacht. Neutralisirt man an Kaninchen vom Magen aus die Alkalien des Blutes durch Zufuhr von Salzsäure, so stirbt das Thier noch vor dem völligen Aufhören der alkalischen Reaction des Blutes, also zu einer Zeit, wo von einer directen Säurewirkung auf das Nervensystem oder auf andere Organe nicht die Rede sein kann. Es handelt sich daher nur um eine Verminderung der normalen Alkaliwirkung. Da es von vorne herein möglich erscheint, die letztere durch Einverleibung von Natriumcarbonat zu verstärken, so ist der Unterschied zwischen der Wirkung der Säuren und Alkalien nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe ausschliesslich als ein quantitativer aufzufassen. Das Natriumcarbonat verstärkt im günstigsten Falle die normale Alkaliwirkung, während die Mineralsäuren sie unter gewissen Bedingungen vermindern. Es giebt daher in diesem Sinne keine selbständige Säurewirkung.

Die Wirkungen der Oxydationsmittel und freien Halogene bleiben fast ausschliesslich auf die Applicationsstellen beschränkt. Die Ausnahmestellung, die in dieser Beziehung das Jod einnimmt, wird noch besonders erwähnt werden.

Bei der **Anwendung der ätzenden Substanzen** für therapeutische Zwecke kommt es nicht auf eine specifische Wirkung des Mittels, sondern auf die Beschaffenheit und den Grad der Aetzung an. Die durch die letztere verursachten Veränderungen der Ernährungsvorgänge in den Geweben sind in sol-

chen Fällen das heilsame Moment. Die Erfahrung lehrt, dass, abgesehen von den reflectorischen Wirkungen (vergl. S. 214 und 215), unter dem Einfluss einer anhaltenden localen Reizung krankhafte Producte in gewissen Fällen zur Resorption gebracht werden. Die Erörterung über die Natur dieser Vorgänge gehört in die allgemeine pathologische Physiologie.

Dieser Sachlage entsprechend ist es an sich gleichgültig, durch welches Mittel die heilsame Reizung hervorgerufen wird. Dagegen ist es von der grössten Wichtigkeit, dass diese Wirkung für jeden Fall in der erforderlichen Stärke, Ausdehnung und Dauer zur Anwendung kommt. Diese Verhältnisse richtig zu bemessen und dann zur Ausführung die passenden Mittel zu wählen, ist eine wichtige Aufgabe der ärztlichen Kunst, deren Lösung durch eine genaue Kenntniss der Eigenschaften und Wirkungen der ätzenden Agentien vermittelt wird.

Mit ähnlichen, aber einfacheren Verhältnissen hat man es bei der chemischen Zerstörung oder chirurgischen Aetzung erkrankter Gewebe und pathologischer Neubildungen zu thun. Auch hier kommt es auf den Umfang der Zerstörung und auf die Auswahl der geeigneten Mittel an.

### 1. Gruppe der Alkalien.

Zu dieser Gruppe gehören alle Verbindungen der Alkali- und Erdmetalle, welche basische Eigenschaften (alkalische Reaction) besitzen und keine giftig wirkenden Componenten enthalten. Diesen Anforderungen entsprechen die Hydroxyde, die Carbonate, die basischen Phosphate, der Borax und die fettsauren Salze oder Seifen. Beim alkalisch reagirenden Cyankalium dagegen kommt nur die Blausäurewirkung in Betracht, und es bleibt daher von dieser Gruppe ausgeschlossen.

**Die localen Wirkungen der Alkalien** werden hauptsächlich durch Erweichung, Lockerung und Auflösung der gewebsbildenden Albumin- und Albuminoïdstoffe herbeigeführt. Die Hydroxyde der Alkalimetalle sind starke Aetzmittel. Unter ihnen wird das Kaliumhydroxyd oder Aetzkali in der bekannten Stangenform auch für chirurgische Zwecke gebraucht. Es wirkt durch Wasserentziehung sowie durch Auflösung und Spaltung der gewebsbildenden Körperbestandtheile heftig zerstörend. Der gebildete Aetzschorf ist zerfliesslich wie das Mittel selbst und setzt dem weiteren Eindringen des Kalis in die Ge-

webe kein Hinderniss entgegen. Die Aetzung pflegt daher eine bedeutende Tiefe zu haben und greift wegen der Zerfliesslichkeit des Mittels auch leicht auf die Umgebung über. Um letzteres zu verhindern, vermischt man das Kali entweder mit den gleichen Theilen Aetzkalk (Wiener Aetzpaste) oder schmilzt es mit der halben Gewichtsmenge desselben zusammen (Filhos'sches Aetzmittel).

In Form der mehr oder weniger verdünnten Lösungen dient das Kalihydrat bei Hautkrankheiten, um in grösserer Ausdehnung Aetzungen mässigen Grades zu erzeugen.

Der Aetzkalk eignet sich seines geringen Preises wegen als kräftiges Desinfectionsmittel im Grossen zur Zerstörung organischer Substanzen, namentlich thierischer Producte. Wenn diese sich an Orten anhäufen, von denen sie durch den Transport schwer zu entfernen sind, so ist das Vermischen und Ueberschichten derselben mit ausreichenden Mengen Aetzkalk oft das einzige Mittel, um den Eintritt der Fäulniss zu verhindern und einen raschen Zerfall ohne Auftreten von übelriechenden und schädlichen Producten herbeizuführen. Massengräber bei Epidemien und nach Schlachten, Abdeckereien, Latrinengruben, Kellerräume mit Schlammablagerungen nach Ueberschwemmungen und andere Localitäten lassen sich in dieser Weise in der Regel am leichtesten desinficiren.

Die Seifen und die Carbonate der Alkalien, namentlich die ersteren, dienen in der bekannten Weise zur Reinigung der Haut. Sie emulsioniren das Fett der Hautschmiere und erweichen die oberflächlichen Schichten der Epidermis, die dann mit allen daran haftenden Unreinigkeiten durch Abreiben und Fortspülen entfernt werden. Einen ähnlichen Einfluss haben die alkalischen Bäder, die in Form von Mineralwässern oder Lösungen von Kalium- und Natriumcarbonat bei Hautkrankheiten in methodischer Weise angewendet werden, um pathologische Producte und Gewebe zu lockern und aufzulösen. Sie unterscheiden sich in dieser Beziehung von den Salz- und Soolbädern, welche die Epidermis weniger angreifen und deshalb in solchen Fällen gewählt werden, in denen man durch eine gleichmässige Reizung vorzugsweise die Thätigkeiten der Haut und auf reflectorischem Wege auch die Functionen anderer Organe anzuregen wünscht.

Das **Verhalten der Alkalien im Magen und Darmkanal** ist im Allgemeinen leicht zu übersehen. Es handelt sich dabei,

wenn die eigentlichen Aetzwirkungen ausser Betracht bleiben, hauptsächlich um die Neutralisation von Säuren, um die Lösung von Schleim und vermuthlich auch um die Lockerung von Epithelien. Schwerer ist die Beurtheilung der Folgen dieser Veränderungen.

Die Neutralisation von Säuren im Verdauungskanal ist zunächst in solchen katarrhalischen und anderartigen Erkrankungen von Nutzen, in denen Gährungs- und Zersetzungsvorgänge eine abnorme Säurebildung verursachen. Derartige Formen des Magen- und Darmkatarrhs kommen besonders häufig bei Kindern vor. Die Reizung, welche die erkrankte und deshalb empfindliche Darmschleimhaut durch die Säure erfährt, begünstigt das Auftreten der im frühesten Lebensalter so sehr gefürchteten Durchfälle. Zur Neutralisation der Säuren wendet man in solchen Fällen mit Vorliebe die gebrannte Magnesia an, weil sie den Vortheil bietet, dass die dabei gebildeten abführenden Salze eine rasche Entleerung des zersetzten und schädlichen Darminhalts herbeiführen. Man sucht diesen Erfolg ausserdem durch einen Zusatz von Rhabarber zur Magnesia (Kinderpulver) zu befördern. Die Entfernung der gährenden Massen beseitigt in diesem Falle zugleich eine wesentliche Krankheitsursache.

Wenn es darauf ankommt, im ganzen Verdauungskanal längere Zeit hindurch eine mässige Alkaliwirkung ohne Stuhlentleerungen zu unterhalten, so eignet sich dazu am besten das dreibasisch phosphorsaure Calcium, welches weit in den Darm hinabgeführt wird, während die Wirkung des Natriumcarbonats sich vorzugsweise auf den Magen beschränkt. Die Bedeutung des letzteren Carbonats bei chronischen Magenkatarrhen ist weniger auf die Beseitigung der Säurewirkung als vielmehr darauf zurückzuführen, dass es den Schleim löst, welcher in solchen Fällen in vermehrter Menge gebildet und wegen seiner Unlöslichkeit im sauren Mageninhalt auf der Schleimhaut in starken Schichten abgelagert wird.

Häufig wendet man für diesen Zweck die alkalischen Mineralwässer an, bei denen dann noch wegen der Gegenwart anderer Bestandtheile die locale Salzwirkung in Frage kommt (vergl. S. 251).

Weniger eignen sich die Carbonate, also auch das Calciumcarbonat oder die Kreide, als Neutralisationsmittel bei Vergiftungen mit Säuren, weil die sich dabei in grosser Menge

entwickelnde Kohlensäure den Magen stark ausdehnt und leicht eine Ruptur desselben verursacht, falls die Aetzung sich auf die tieferen Schichten der Magenwandung erstreckt.

Aber selbst wenn das nicht zu befürchten ist, muss eine stärkere Füllung des Magens mit Gas vermieden werden, weil das ausgedehnte Organ die bei solchen Zuständen ohnehin in Mitleidenschaft gezogenen Nachbarorgane, insbesondere Herz und Lungen, in ihren Functionen beeinträchtigt. Da die Hydroxyde der Alkalien für derartige Zwecke wegen ihrer ätzenden Wirkung von vorn herein ausgeschlossen sind, und die basischen Kaliumverbindungen mit den meisten Säuren Salze liefern, welche stärkere locale Reizung verursachen, so bleiben als zweckmässige Gegenmittel bei Vergiftungen mit Mineralsäuren nur noch die Magnesia und die Natronseifen übrig. Sie erfüllen alle Anforderungen, weil sie selbst und die aus ihnen gebildeten Salze und Neutralisationsproducte möglichst wenig schädlich sind. Bei Vergiftungen mit Oxalsäure ist die Verbindung von Aetzkalk und Zucker (Zuckerkalk), welche als allgemeines „Antacidum" empfohlen wurde (Cleland, 1859), ein sehr geeignetes Gegenmittel (Husemann).

Die Magnesia wird bei Vergiftungen mit Arsen- und arseniger Säure empfohlen, weil sie in neutralen und alkalischen Flüssigkeiten mit diesen Säuren unlösliche Verbindungen bildet, die aber nur dann leicht entstehen, wenn die Magnesia frisch gefällt oder nicht zu stark gebrannt ist (Bussy, 1846).

Bei der Beurtheilung der **Vorgänge nach der Resorption der Alkalien** kommen zunächst ihre Salzwirkungen, sodann eine Veränderung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebe, ferner die Jonenwirkungen des Metalls, z. B. des Kaliums, und endlich eine von der Ausscheidung durch die Nieren abhängige locale Einwirkung auf die Harnorgane in Betracht.

Der gesteigerten Alkalescenz des Blutes hat man früher einen grossen Einfluss auf die Oxydationsvorgänge im Organismus zugeschrieben, und die letzteren durch den therapeutischen Gebrauch von Alkalien in solchen Fällen zu verstärken gesucht, in denen man die Krankheit von einem Darniederliegen der physiologischen Verbrennung ableiten zu können glaubte. Zu diesen Krankheiten rechnete man namentlich den Diabetes und die Gicht und thut es, wenigstens in Bezug auf die letztere, wohl auch noch gegenwärtig.

Da bei Diabetes Mannit, Lävulose und Inulin im Organismus verhältnissmässig leicht zersetzt werden (Külz, 1874), während Dextrose (Traubenzucker) in den Harn übergeht, so folgt daraus, dass die Ursache des Diabetes nicht in einer Verminderung des Oxydationsvermögens des Organismus bestehen kann, sondern vielmehr darin zu suchen ist, dass der Traubenzucker etwa durch eine, sei es auch nur vorübergehende Anlagerung anderer Atomgruppen oder durch Verbindung mit sich selbst unverbrennlich gemacht wird, in ähnlicher Weise, wie die so überaus leicht verbrennliche Glykuronsäure in ihren manchmal wenig stabilen Verbindungen.

Es entsteht daher die Frage, ob und unter welchen Bedingungen der Alkaligehalt des Blutes steigt und welchen Einfluss eine solche Steigerung auf die Functionen und Stoffwechselvorgänge des Organismus ausübt. Von diesen Fragen lässt sich zur Zeit keine auch nur mit annähernder Sicherheit beantworten.

Die verstärkte Zufuhr von Alkalien veranlasst unter allen Umständen eine Zunahme ihrer Menge im Gesammtorganismus, selbst wenn sie dabei von der Säure des Magensaftes neutralisirt werden, denn in diesem Falle entgehen die Alkalien der Darmsecrete, die unter gewöhnlichen Verhältnissen vom Magen her eine Neutralisation erfahren, diesem Schicksale und kehren unverändert in das Blut zurück. Der hierdurch herbeigeführte Ueberschuss wird dann mit dem Harn entleert und ertheilt diesem eine alkalische Reaction.

Dabei ist es aber, in gewissen Fällen wenigstens, nicht gleichgültig, ob die vermehrte Alkalescenz durch Natrium- oder Kaliumcarbonat hervorgebracht wird. Der Organismus steht beständig unter dem Einfluss einer Natriumcarbonatwirkung, deren Fortfall sofort den Tod herbeiführt, wie die bereits (S. 273) erwähnten und bei der Gruppe der Säuren näher angeführten Versuche mit Fütterung von Salzsäure an Kaninchen lehren. Die Thiere können in solchen Fällen noch kurz vor dem Tode durch Injection von Natriumcarbonat in die Venen gerettet werden, während Kalium- und Lithiumcarbonat diesen heilsamen Erfolg nicht haben, vielleicht weil sie in eigenartiger Weise auf das Nervensystem wirken. In neuerer Zeit hat man das Natriumcarbonat aus dem gleichen Grunde gegen das Coma diabeticum empfohlen.

Ueber die Neutralisationsgrösse des Blutes für Säuren (Stärke der alkalischen Reaction) nach Zufuhr von Alkalien liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor, wegen der Schwierigkeit, das Säureäquivalent des Blutalkalis mit genügender Sicherheit festzustellen. Nach vorläufigen Versuchen scheint die Kohlensäuremenge des Blutes, die von dem Alkaligehalt des

letzteren abhängig ist, nach der Zufuhr von Natriumcarbonat nur um einen mässigen Betrag zu steigen, so dass eine erhebliche Anhäufung desselben im Blute nicht anzunehmen ist.

Welche Bedeutung eine derartige geringe Vermehrung der Blutsoda nach Ausschluss aller mitwirkenden Momente für den Stoffwechsel hat, ist gänzlich unbekannt. Man hat zwar Veränderungen des letzteren nach der Einverleibung von Alkalien sowohl an Thieren als auch an Menschen nachgewiesen, allein dabei handelt es sich nur um den summarischen Einfluss dieser Mittel auf die Stoffwechselvorgänge. Diese aber werden dabei von verschiedenen Factoren beherrscht.

Zunächst kommen die Folgen der Einwirkung der Alkalien auf den Magen und Darmkanal in Betracht, die derartig sein können, dass die Verdauung und die Aufnahme der Nahrungsmittel gestört, und die Menge der Stoffwechselproducte vermindert wird. In den Versuchen von Rabuteau und Constant (1870) verursachten bei letzterem tägliche Gaben von 5 g Natriumbicarbonat binnen 10 Tagen Appetitlosigkeit, Anämie und Abmagerung. In noch höherem Grade trat dieser Zustand bei einer Frau ein, welche 8 Tage lang täglich 5—6 g Kaliumbicarbonat nahm. Dabei verminderte sich die Harnstoffmenge im letzteren Falle um mehr als 20 %, im ersteren um 8 %. Am Hunde führten täglich gereichte Mengen von 15—60 g Natriumbicarbonat unter Durchfällen und Abmagerung den Tod herbei, und an der Darmschleimhaut, namentlich aber in den Nieren fanden sich sehr erhebliche Veränderungen (Lomikowsky, 1873). Die Alkalien können demnach bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese schädigen und dadurch Abnormitäten der Harnabsonderung bewirken. Einen entgegengesetzten Einfluss, als die Störungen der Verdauung, hat die Salzwirkung, die auch den alkalisch reagirenden Salzen, um die es sich hier handelt, nicht fehlt, wenn sie, wie die Carbonate der Alkalimetalle, leicht resorbirbar sind. Die Folge ist eine Steigerung der Stickstoffausscheidung. Das Zusammenwirken solcher einander entgegengesetzter Einflüsse macht es erklärlich, dass die Untersuchungen über das Verhalten des Stoffwechsels nach der Aufnahme von Alkalien bisher keine einheitlichen Resultate ergeben haben. Dazu kommt, dass die Art der Ausführung der Versuche die Beurtheilung der Resultate oft sehr erschwert. Die mit der Nahrung aufgenommenen sowie die mit den Faeces ent-

leerten Stickstoffmengen werden in der Regel nicht direct bestimmt, sondern nach vorhandenen analytischen Daten berechnet, namentlich aber werden Doppelbestimmungen bei den Analysen unterlassen, die allein vor Irrthümern und Versehen zu sichern vermögen.

An Hunden im Stickstoffgleichgewicht hatten tägliche Gaben von 2 g Natriumcarbonat keinen erkennbaren Einfluss auf die Stickstoffausscheidung (Severin, 1868; A. Ott, 1881), nach 4—7 g dagegen liess sich eine nicht unbedeutende Steigerung derselben nachweisen (Severin, 1868; J. Mayer, 1881). Auch an Menschen hat man nach Gaben, welche die Verdauung nicht störten, eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung beobachtet (Rabuteau und Constant, 1870; Martin-Damourette und Hyades, 1880). Doch fand Münch (1863) beim Menschen nach 3—9 g Natriumcarbonat nur die Wasserausscheidung durch die Nieren verändert und zwar anfangs vermindert und sodann vermehrt.

In den ausgedehnten Untersuchungen von Stadelmann und Burchard (1889) und Stadelmann und Klemptner (1890) an Menschen verursachte citronensaures Natrium, welches im Organismus zum grössten Theil in das Carbonat umgewandelt wird, in täglichen Gaben, welche meist 18 g doch auch ansteigend bis zu 30 g Natriumcarbonat entsprachen, an den einzelnen Tagen einer jeden Versuchsperiode ungewöhnlich grosse Schwankungen der Stickstoffausscheidung, so dass z. B. an einem Tage im Harn 14,0 g N, an einem anderen Tage derselben Versuchsreihe nicht weniger als 19,5 g gefunden wurden. Dabei war in den verschiedenen Versuchsperioden die täglich im Mittel aller Tage ausgeschiedene Stickstoffmenge entweder unverändert oder etwas vermehrt, häufiger und bedeutender indess vermindert.

An tracheotomirten und mit einem Respirationsapparat verbundenen Kaninchen wurde der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung bei Alkalizufuhr vermehrt, bei Säurezufuhr vermindert gefunden (C. Lehmann, 1884).

Für besonders wirksam hält man die Alkalien bei der Behandlung der Gicht. Man ist dabei von der Voraussetzung ausgegangen, dass in Folge der verstärkten Alkalescenz des Blutes die Verbrennung der Harnsäure zu Harnstoff begünstigt wird. In der That gelangte Basham (1870) bei seinen Versuchen an Kranken, welche an Harnsäuresteinen litten, zu dem Resultat, dass nach dem Gebrauch der Alkalien die Harnsäure verschwindet, während die Menge des Harnstoffs zunimmt. Meist waren jedoch die Ergebnisse solcher Untersuchungen schwankende und unsichere oder sogar völlig negative (Severin, 1868). Das gilt auch in Bezug auf die Lithiumsalze, deren Einfluss auf die Harnsäureausscheidung Bosse und Buchheim (1862) an sich und an Gichtkranken untersuchten.

Man sucht nicht nur die Ablagerung der Harnsäure in den Gelenken und der Blase durch die Alkalien zu verhindern, sondern wendet die letzteren häufig auch in der Absicht an, fertig gebildete Harnsäuresteine in der Blase aufzulösen. Man hat besonders das Lithiumcarbonat für diesen Zweck empfohlen (Ure, 1844), weil es die Harnsäure weit leichter zu lösen vermag als andere Alkalien (Lipowitz, 1841), und zwar in der vierfachen Menge als das Natriumcarbonat (Binswanger, 1847). Allein mit so einfachen Verhältnissen hat man es in der Blase nicht zu thun, dass bei einer solchen Behandlungsweise das Lösungsvermögen der einzelnen Alkalien eine wesentliche Rolle spielen könnte. Die letzteren gehen zwar leicht in den Harn über, ertheilen aber demselben beim Menschen keineswegs regelmässig eine alkalische Reaction. Denn wie alle anderen Salze werden auch die Alkalicarbonate in den Nieren im möglichst sauren Zustande ausgeschieden und finden sich daher im Harn als Dicarbonate. Unter diesen Verhältnissen bilden sich in der Blase allenfalls nur die schwer löslichen sauren harnsauren Salze, so dass durch diesen Umstand der angestrebte Zweck vereitelt wird. Ferner ist zu berücksichtigen, dass das Lösungsmittel, welches dabei in sehr verdünntem Zustande zur Wirkung kommt, grössere Steine mit relativ kleiner Oberfläche überhaupt wenig angreifen kann. Nimmt der Harn aber bei Zufuhr grösserer Mengen solcher Mittel eine stärkere alkalische Reaction an, so tritt die Gefahr ein, dass bei längerem Gebrauch eine Fällung von Erdphosphaten erfolgt, die eine neue Quelle der Steinbildung abgeben. Nicht anders als das Lithiumcarbonat ist die in neuester Zeit gegen Harnsäureablagerungen im Organismus unter dem Namen Piperazin empfohlene Aethylenbase zu beurteilen, obgleich sie im Reagensglas Harnsäure noch leichter zu lösen vermag als jenes Carbonat.

Wenn man trotzdem nach dem methodischen Gebrauch der alkalischen Mineralwässer einen Abgang von Harnsäureconcrementen beobachtet hat, so beruht dieser Erfolg darauf, dass in solchen Fällen sich in der Blase nicht ein einzelner solider Stein, sondern eine aus mehreren kleineren Stücken durch Schleim und andere Substanzen mehr oder weniger fest zusammengekittete Masse findet, die unter dem Einfluss der Alkalien durch Lockerung und Lösung des Bindemittels zum Zerfall gebracht und dann stückweise entleert wird.

Auch in anderen krankhaften Zuständen der Harnorgane kann die vorübergehende alkalische Beschaffenheit des Harns von Nutzen sein. In analogem Sinne wie im Verdauungskanal lässt sich auch in der Blase, den Nierenbecken und vielleicht schon in den Nieren ein unter Umständen heilsamer directer Einfluss auf die Schleimhaut und die Epithelien der Harnkanälchen erzielen. Selbst die Abstumpfung einer übermässig sauren Reaction des Harns hat zuweilen eine therapeutische oder vielmehr prophylaktische Bedeutung. Man sucht in dieser Weise in geeigneten Fällen die Ausscheidung von freier Harnsäure in der Blase und die Bildung von Blasensteinen zu verhindern oder wenigstens zu beschränken.

Wie die leicht diffundirbaren Salze im Allgemeinen, veranlassen auch die Alkalien eine vermehrte Wasserausscheidung durch die Nieren und wirken deshalb diuretisch. In der Praxis räumt man ihnen in dieser Beziehung einen Vorzug vor den neutralen Salzen ein. Ob sie in der That die Nieren leichter passiren als die letzteren und deshalb kräftigere Diuretica sind, wie man auf Grund ihrer grösseren Filtrirbarkeit durch todte thierische Membranen (Weikart, 1861) anzunehmen geneigt ist, lässt sich aus Mangel an ausreichenden Thatsachen nicht entscheiden. Doch darf die Angabe nicht bestritten werden, dass diese Mittel bei Wassersuchten in der Regel mehr leisten als die neutralen Alkalisalze. Der günstige Erfolg braucht aber nicht mit einer stärkeren diuretischen Wirkung zusammenzuhängen, sondern lässt sich mit mehr Wahrscheinlichkeit von einem günstigeren Einflusse auf den Zustand der Gewebe in dem bei der Kochsalzgruppe (S. 253) angegebenen Sinne ableiten.

Bei der Anwendung der Alkalien als Diuretica giebt man den Kaliumsalzen den Vorzug vor den Natriumverbindungen und wählt mit Vorliebe das Kaliumacetat. Das Kaliumcarbonat verursacht bei längerem Gebrauch in Folge der wiederholten Neutralisation des Magensaftes und der directen Einwirkung auf die Schleimhaut leicht Störungen der Magenfunctionen, während das Acetat diese Uebelstände nicht hat und ohne Schaden längere Zeit gebraucht werden kann. Im Organismus wird die Essigsäure wie andere rein organische Säuren der Fettreihe verbrannt, und das Kalium tritt als Carbonat auf, welches dann die gewünschte Alkaliwirkung entfaltet. Solchen Salzen mit organischen Säuren entstammen die Carbonate, die sich beim Menschen nach

dem Genuss von Obst und Früchten im Harn finden und dem letzteren bei den Herbivoren unter normalen Verhältnissen eine alkalische Reaction ertheilen.

Ob die Carbonate der Alkalien auch mit dem Schleim ausgeschieden werden und diesen dadurch flüssiger zu machen vermögen, ist ungewiss. Bei der Anwendung der warmen, soda- und kochsalzhaltigen Mineralwässer gegen chronische Bronchialkatarrhe spielt sicherlich auch die Temperatur eine grosse Rolle. In die Galle geht Natriumcarbonat bei innerlicher Einverleibung in Form des Bicarbonats an Hunden mit completer Gallenfistel nicht über (Glass, 1892) und verändert dem entsprechend weder ihre Menge noch ihre Beschaffenheit in erheblicher und constanter Weise (vergl. besonders Rutherford, 1879; Prevost und Binet, 1888; Glass, 1892). Auch das Calcium findet sich nach der Eingabe des Phosphats oder Lactats nicht in vermehrter Menge in der Galle (Jankau, 1891).

Von der Voraussetzung ausgehend, dass die Rhachitis der Kinder und die Osteomalacie von einer mangelhaften Aufnahme oder einer vermehrten Ausgabe von **Kalk** abhängen, hat man namentlich das Calciumphosphat bei diesen und anderen Ernährungskrankheiten empfohlen (Beneke, 1850) und angewendet und sich bis in die neueste Zeit unablässig bemüht, die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Kalks näher zu untersuchen. Buchheim und Wagner (1855) stellten zuerst fest, dass beim Menschen nach der vermehrten Einfuhr von Kalksalzen in den Magen der Kalkgehalt des Harns nur um einen geringen Betrag vermehrt wird, und Buchheim und Körber fanden (1861), dass die Herbivoren mit ihrem längeren Darmkanal weit mehr Kalk und Magnesia resorbiren als die Carnivoren. Das Gesammtresultat aller weiteren Untersuchungen (die neuere Literatur vergl. bei F. Voit, 1892) bestätigt die Ansicht von Buchheim (1859), dass dem menschlichen Organismus auch in Krankheiten mit der Nahrung ausreichende Mengen von Calcium als Phosphat zugeführt und von ihm in beschränktem Masse resorbirt werden, und dass die Ausscheidung des Ueberschusses durch die Nieren erfolgt. Nur ein kleiner Theil des resorbirten Kalks findet seinen Weg zurück in den Darm (F. Voit, 1892). Knochenerkrankungen werden nicht durch einen Mangel an Calciumphosphat herbeigeführt, sondern beruhen auf Ernährungsstörungen, durch welche seine Ablagerung verhindert oder seine

Abgabe und Ausfuhr gesteigert werden. Wie reichlich die Kalkaufnahme bei grossem Bedarf sein kann, zeigt die Bildung der Kalkschalen der Vogeleier.

1. **Kali causticum fusum**, Kaliumhydroxyd, Aetzkali, HKO. Cylindrische, an der Luft feucht werdende und allmälig zerfliessende Stäbchen.

2. **Liquor Kali caustici**, Kalilauge; Spec. Gew. 1,126—1,130, nahezu 15% HKO enthaltend.

3. Liquor Natri caustici, Natronlauge; Spec. Gew. 1,159—1,163, nahezu 15% HNaO enthaltend.

4. Kalium carbonicum, Kaliumcarbonat, mindestens 95% $K_2CO_3$ enthaltend.

5. Liquor Kalii carbonici, Kaliumcarbonatlösung, enthält 33% $K_2CO_3$.

6. Kalium carbonicum crudum, Pottasche; mindestens 90% $K_2CO_3$ enthaltend.

7. Kalium bicarbonicum, Kaliumbicarbonat; in 4 Wasser lösliche Krystalle.

8. **Natrium carbonicum**, Natriumcarbonat, $Na_2CO_3 + 10H_2O$; enthält 37% $Na_2CO_3$; in 1,8 Wasser löslich.

9. Natrium carbonicum siccum, entwässertes Natriumcarbonat; für Pulvermischungen, z. B. zur Herstellung des künstlichen Karlsbader Salzes, zu verwenden.

10. Natrium carbonicum crudum, Soda; mindestens 32% $Na_2CO_3$ enthaltend.

11. **Natrium bicarbonicum**, Natriumbicarbonat, $NaHCO_3$; krystallwasserfreie, in 13,8 Wasser lösliche Krystallkrusten.

Die nicht officinellen **Trochisci Natrii bicarbonici**, Vichy-Pastillen, enthalten jedes 0,1 Natriumbicarbonat auf 0,9 Zucker.

12. **Lithium carbonicum**, Lithiumcarbonat; weisses krystallinisches in 150 siedendem oder kaltem Wasser lösliches Pulver. Gaben 0,05—0,3, als Pulver oder in Kohlensäurewasser.

13. Sapo medicatus, medicinische Seife; Natronseife, aus Schweineschmalz und Olivenöl dargestellt. Meist nur zur Herstellung von Pillen benutzt.

14. Spiritus saponatus, Seifenspiritus; Lösung einer aus Olivenöl dargestellten Kaliseife in Weingeist.

15. Sapo kalinus, Kaliseife; aus Leinöl durch Verseifen mit Kalilauge dargestellt. 16. Sapo kalinus venalis, Schmierseife, grüne Seife.

17. Natrium phosphoricum, Natriumphosphat, $Na_2HPO_4 + 12H_2O$; in 5,8 Wasser lösliche, alkalisch reagirende, verwitternde Krystalle.

18. Borax, Natriumborat; $Na_2B_4O_7 + 10H_2O$; in 17 Wasser und reichlich in Glycerin löslich.

19. **Magnesia usta**, gebrannte Magnesia, MgO; amorphes, leichtes, in Wasser fast unlösliches Pulver.

20. Magnesium carbonicum, Magnesia alba, Magnesiumcarbonat; meist $3(MgCO_3) + Mg(OH)_2 + 4H_2O$, in Wasser fast unlöslich, ziemlich

leicht löslich in Kohlensäurewasser (Struve'sches Magnesiumbicarbonatwasser).

Pulvis Magnesiae cum Rheo, vergl. S. 232.

21. Calcaria usta, gebrannter ungelöschter Kalk, CaO.

22. Aqua Calcariae, Kalkwasser; gesättigte Lösung von Calciumhydroxyd, ungefähr 1:600.

23. Calcium carbonicum, Calciumcarbonat; durch Fällen von $CaCl_2$ mit $Na_2CO_3$ dargestellt.

24. Calcium phosphoricum, Calciumphosphat; durch Fällen von Chlorcalcium in schwach essigsaurer Lösung mit Natriumphosphat dargestellt.

### 2. Gruppe der Schwefelalkalien.

Die Schwefelverbindungen der Alkali- und alkalischen Erdmetalle, die Sulfide sowohl wie die Sulfhydrate, schliessen sich in Bezug auf ihre localen Wirkungen der vorigen Gruppe an. Sie zeichnen sich durch ihr grosses Lösungsvermögen für Horngebilde aus. Wegen dieser Eigenschaften greifen sie die Haare und die Epidermis der Haut sehr stark an und dienen deshalb im Orient als Enthaarungsmittel und finden bei Hautkrankheiten in ähnlichem Sinne wie die verdünnte Kalilauge Anwendung, gegenwärtig indess nicht so häufig wie früher. Welches Schwefelalkali man dazu wählt, ist ziemlich gleichgültig. Eine Zeit lang war das Fünffachschwefelcalcium in Form der Solutio Vlemingx beliebt. Von einer specifischen Wirkung dieser Verbindungen auf die Haut kann nicht die Rede sein. Die Ansicht, dass der Schwefel und seine Präparate gewisse besondere Beziehungen zur Haut haben, hat sich durch die Tradition fortgepflanzt und findet noch gegenwärtig ihren Ausdruck in der Anwendung der Schwefelwässer in Form von Bädern und Trinkkuren bei Hautkrankheiten und in anderen Zuständen, in denen die Haut und die Schleimhäute betheiligt sind.

Die kleinen Mengen von Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkalien, um welche es sich dabei handelt, machen diese Wässer sicherlich nicht zu heilsamen Agentien. Die Wirkungen des kalten und warmen Wassers, die bei solchen Kuren eingehaltene Diät und Lebensweise sind vollkommen ausreichend, um die beobachteten heilsamen Folgen zu erklären. Auch die Thatsache, dass in das Blut injicirtes Schwefelwasserstoffwasser an Katzen Veränderungen des Darmkanals hervorbringt (O. Weber, 1864), die denen bei Arsenvergiftung gleichen, sowie der Umstand, dass der Schwefelwasserstoff von der Haut resorbirt wird, genügen nicht, um den Schwefelwässern eine besondere therapeutische Bedeutung zuzuschreiben.

Der Schwefelwasserstoff ist ein reines Nervengift, welches Convulsionen und Lähmung verschiedener Gebiete des

Centralnervensystems, insbesondere der Respirationscentren, hervorbringt, ohne dem Blute Sauerstoff zu entziehen, wie man früher geglaubt hat. Das Schwefelnatrium tödtet, in Gaben von 6 mg pro kg Körpergewicht, bei der Einspritzung in das Blut Kaninchen unter den gleichen Erscheinungen wie der Schwefelwasserstoff, ebenfalls bevor es noch zur Reduction des Blutes kommt (Pohl, 1886). Schwefelwasserstoff- und Schwefelnatriumvergiftung sind daher in demselben Sinne identisch wie Blausäure- und Cyankaliumvergiftung. An Fröschen verursacht der Schwefelwasserstoff unter gewöhnlichen Verhältnissen eine allgemeine Lähmung. Bei niederer Temperatur dagegen kann nach einmaliger Vergiftung auf die Lähmung ein hochgradiger, bis zu 14 Tagen andauernder Tetanus folgen, ja eine Combination von Lähmung und Krämpfen hält zuweilen sogar monatelang an (Harnack, 1894).

Hierher gehört auch der Schwefel, welcher in gewissen Fällen ein sehr brauchbares Abführmittel ist. Kommt derselbe im feinvertheilten Zustande in den Magen, so bleibt er ganz unverändert. Gelangt er dann weiter in den Darm, so findet er dort einen alkalischen Inhalt und wird zum Theil in Natriumsulfhydrat umgewandelt (Buchheim und Krause, 1853). Dieses verursacht wegen seiner ätzenden und reizenden Wirkungen Verstärkung der Darmperistaltik und Stuhlentleerungen. Da aber die Menge der Alkalicarbonate im Darm eine beschränkte ist, und die Umwandlung des Schwefels in das Sulfhydrat sehr langsam erfolgt, so verursacht dieses Mittel in der Regel keine stärkeren Durchfälle. Die Entleerungen werden sogar selten flüssig, sondern erlangen nur eine breiartige Beschaffenheit.

Der feinvertheilte Schwefel lässt sich daher zweckmässig in solchen Fällen als Abführmittel anwenden, in denen es nicht auf eine rasche und vollständige Entleerung des Darminhalts, sondern bloss darauf ankommt, dass die Fäcalmassen in weniger consistentem Zustande und daher leichter den Mastdarm und besonders den Anus passiren. Aus diesem Verhalten erklärt sich die in früheren Zeiten häufigere Anwendung des Schwefels bei Hämorrhoïdalbeschwerden. Bei diesen Zuständen ist es geboten, die Reizung durch harte Fäcalmassen, deren Entleerung ausserdem sehr schmerzhaft zu sein pflegt, so viel als möglich zu vermeiden.

Andere Abführmittel, welche gewöhnlich flüssige Stühle bewirken, sind in diesen Fällen nicht zweckmässig, weil sie bei längerem Gebrauch leicht

die Ernährung des Kranken beeinträchtigen. Eine derartige Dosirung derselben, dass sie die Faeces nicht flüssig, sondern nur breiig machen, ist schwierig und unsicher; denn die Wirkung bleibt dabei nicht selten entweder ganz aus, oder es treten Durchfälle auf.

Da die Umwandlung des Schwefels im Darmkanal durch die Alkalimenge beschränkt ist, so ist die Stärke seiner Wirkung bis zu einer gewissen Grenze unabhängig von der angewandten Gabe und bleibt eine gleichmässige, auch wenn das gewöhnliche Maximum der letzteren überschritten wird. Es lassen sich daher bei seiner Anwendung Durchfälle ziemlich sicher vermeiden, ohne dass man das Ausbleiben des gewünschten Erfolges zu befürchten hat.

Nur wenn die Vertheilung des Schwefels, wie bei der Schwefelmilch, eine sehr grosse ist und bedeutende Mengen auf einmal in den Darm gelangen, erfolgt die Bildung des Schwefelalkalis verhältnissmässig rasch; dieses wird nicht schnell genug resorbirt oder zersetzt, und es kommt in Folge dessen zu heftigeren Darmerscheinungen. Dem entsprechend wirken die weniger feinvertheilten Schwefelblumen bei gleicher Gabe nicht so stark wie die Schwefelmilch. Erstere sind daher für den praktischen Gebrauch der letzteren vorzuziehen.

Dass im Darm in der That aus dem Schwefel eine Alkaliverbindung desselben entsteht, folgt mit Sicherheit daraus, dass nach der Aufnahme von Schwefel in den Magen die Schwefelsäuremenge des Harns nicht nur procentisch (Griffith, 1848; Bence Jones 1849), sondern auch absolut vermehrt wird (Buchheim und Krause, 1848), was sonst unerklärlich wäre, und dass bei gleichzeitigem Einnehmen von Schwefel und kohlensaurem Natrium im Harn mehr Schwefelsäure erscheint, als wenn jener allein oder in Oel vertheilt in den Magen gebracht wird (Buchheim und Krause, 1853). Weitere Versuche am Hunde (Regensburger, 1876) und beim Menschen (Presch, 1890) haben diese Schwefelsäurebildung vollkommen bestätigt. Das im Darm entstandene Schwefelalkali wird resorbirt und zu Schwefelsäure oxydirt. Ausserdem geht ein kleiner Theil des aufgenommenen Schwefels in den Harn in Form einer organischen Verbindung über, während unterschweflige Säure dabei nicht entsteht (Presch, 1890). Eine organische Schwefelverbindung findet sich im normalen Hundeharn in Form von Aethylsulfid (John J. Abel, 1894).

1. Kalium sulfuratum, Schwefelleber; Gemenge von Polysulfiden des Kaliums und dem Sulfat des letzteren, durch Zusammenschmelzen von 1 Schwefel und 2 Pottasche dargestellt.

2. **Sulfur depuratum;** durch Waschen mit ammoniakalischem Wasser gereinigter sublimirter Schwefel. Theelöffelweise, als Pulver.

3. Sulfur sublimatum (Flores Sulfuris), Schwefelblumen; durch Sublimation von Schwefel im sauerstofffreien Raume dargestellt.

4. Sulfur praecipitatum (Lac Sulfuris), Schwefelmilch; aus den Polysulfiden der Alkalien durch Salzsäure gefällt.

### 3. Gruppe der Säuren.

Die typischen Säuren im pharmakologischen Sinne sind die Schwefelsäure und die Salzsäure, denen sich zunächst die Phosphorsäure anreiht. Von den übrigen zeichnen sich einzelne durch besondere Eigenschaften aus, welche neben der Säurewirkung in Betracht kommen. Die Jodwasserstoffsäure und die schweflige Säure sind kräftige Reductionsmittel. Die Salpetersäure wirkt eigenartig, indem sie Eiweissstoffe in die sog. Xanthoproteïnsäure umwandelt. Oxydationen vermag sie im Organismus nicht zu Wege zu bringen. Die Fluorwasserstoffsäure zeichnet sich durch ihre specifisch ätzenden Eigenschaften aus.

Die organischen Säuren der Fettreihe gehören ihrer localen Wirkungen wegen ebenfalls hierher. Im Organismus werden sie mehr oder weniger vollständig verbrannt. Die höheren Glieder dieser Reihe, welche als Glyceride die Thier- und Pflanzenfette bilden, sind daher Nährstoffe. Die durch Halogene und durch die Nitro- und Sulfogruppe ($SO_2OH$) substituirten Fettsäuren sind in Bezug auf ihre Schicksale im Organismus noch wenig untersucht. Sie dürften sich im Wesentlichen wie die Mineralsäuren verhalten.

Die aromatischen Säuren nehmen in mehrfacher Beziehung eine Sonderstellung ein, so dass ihre Säurewirkung bedeutend in den Hintergrund tritt.

Die **Aetzung,** welche die concentrirten Mineralsäuren hervorbringen, hängt häufig von einer Wasserentziehung ab. Die concentrirte Schwefelsäure entzieht feuchten organischen Stoffen nicht nur das fertig gebildete Wasser, sondern entreisst ihnen unter Wasserbildung auch sehr begierig Wasserstoff und Sauerstoff und verursacht deshalb häufig Verkohlung. Bei den übrigen unorganischen Säuren spielt die Wasserentziehung eine weit untergeordnetere Rolle.

Die Säurewirkung, die bei den meisten Mineralsäuren erst bei einer gewissen Verdünnung in reiner Form hervortritt, besteht in der Neutralisation der Alkalien und einer mehr oder weniger tief greifenden Umwandlung der gewebsbildenden Substanzen, namentlich des Protoplasmaeiweisses. Es ist schon

in der Einleitung zu diesem Abschnitt erwähnt, dass die Beseitigung der alkalischen Reaction der Gewebe bei localer Application der Säuren allein ausreichend erscheint, um entzündliche und andere Störungen zu verursachen. Die Hauptwirkung ist indessen auf Veränderungen der eiweissartigen und leimgebenden Substanzen zurückzuführen. Die gelösten Eiweisskörper werden durch concentrirte Säuren, besonders leicht durch die Salpetersäure, zum Gerinnen gebracht und in eine besondere Modification, das Acidalbumin, umgewandelt. Als chirurgische Aetzmittel haben die Säuren gegenwärtig keine Bedeutung mehr. Doch ist neuerdings die heftig und tief ätzende und deshalb gefährliche Trichloressigsäure für diesen Zweck empfohlen worden.

Die feineren Veränderungen des Protoplasmas, die sich als Stase oder Entzündung erzeugende Reizung kund geben, lassen sich noch nicht auf greifbare chemische Vorgänge zurückführen, soweit dabei nicht Gerinnungen und Neutralisation der Alkalien im Spiele sind.

Die Bindegewebssubstanzen erfahren durch die verdünnteren Säuren, namentlich durch die Essigsäure und die übrigen flüchtigen Glieder der Fettsäurereihe, selbst bei gewöhnlicher Temperatur eine Veränderung, die sich äusserlich nur als Lockerung und Quellung kund giebt. In diesem Zustande geht aber das Collagen des Bindegewebes beim Erhitzen mit Wasser viel leichter in Leim über als vor der Säurebehandlung. Darauf beruht es, dass das während der Todtenstarre gesäuerte Fleisch sich viel leichter weich kochen lässt und viel zartere Braten liefert, als das Fleisch frisch geschlachteter Thiere. Bei der Herstellung der Sauerbraten, dem sog. Beizen, beabsichtigt man, das Fleisch, welches von alten Thieren mit derbem Bindegewebe stammt, durch die Einwirkung von Essig weich und mürbe zu machen. Auch die Horngebilde werden namentlich von den concentrirteren flüchtigen Fettsäuren sehr stark angegriffen, erweicht und gelöst. Der concentrirten Essig- und Monochloressigsäure widersteht selbst die härteste, zu Schwielen oder Leichdornen verdickte Epidermis nicht. Wegen der genannten Einwirkungen auf die Bestandtheile organisirter Gebilde vermögen die Mineralsäuren die Entwickelung niederer Organismen zu hemmen und Fäulnissvorgänge zu unterdrücken. Diese Wirkung hat auch der salzsäurehaltige Magensaft, und man sucht sie durch Einnehmen von Salzsäure zu verstärken, um Infectionen zu ver-

hüten. Milzbrandbacillen werden indess erst bei einer Concentration von 1,5% getödtet, während ihre Sporen noch bei 2% entwickelungsfähig bleiben (A. Dyrmont, 1886). Ob der in dieser Richtung empfohlenen Borsäure besondere Wirkungen dieser Art zukommen, ist ungewiss.

In ziemlich zahlreichen Fällen finden die Säuren als Aetz- und Reizmittel praktische Anwendung; doch lässt sich kaum ein Fall aufführen, in dem sie völlig unentbehrlich sind. Das gilt auch von der rauchenden Salpetersäure in Bezug auf ihre Anwendung als chirurgisches Aetzmittel. Die Empfehlung des Königswassers in Form von Fussbädern bei Leberkrankheiten und anderen Leiden innerer Organe stammt aus einer Zeit, in der man die Symptome, welche bei dem Gebrauch dieses Gemisches als Folge der Einathmung von Chlor und salpetriger Säure beobachtet wurden, mit dem Uebergang der Salpetersäure in das Blut in Zusammenhang brachte.

Am häufigsten dienen die Säuren im verdünnten Zustande in Form von Bädern, Waschungen und Abreibungen als gelinde Hautreizmittel. Namentlich sind die flüchtigen Fettsäuren in dieser Beziehung beliebt und reihen sich den übrigen flüchtigen Mitteln dieser Art an. Sie sind in solchen Fällen zweckmässig, in denen es darauf ankommt, eine zwar leichte, aber doch nicht ganz oberflächliche Reizung ohne Schädigung der Epidermis zu erzielen. Die letztere wird dabei nicht erweicht und verdünnt wie bei Anwendung der Alkalien, sondern gewinnt eher eine straffere Beschaffenheit. Daher sind Waschungen und Abreibungen mit gewöhnlichem Essig zur Anregung der Hautthätigkeit in Fällen, in denen die Epidermis geschont werden muss, z. B. in fieberhaften Krankheiten, ganz empfehlenswerth, auch gegenüber den ätherischen Oelen der Terpentinölgruppe, welche nach der Resorption leicht Nierenaffectionen verursachen. Für Bäder bevorzugt man nach alter Sitte die Ameisensäure, die früher regelmässig den Ameisen entnommen wurde, indem man aus ihnen und zum Theil auch aus den Bestandtheilen ihres Baues, welche flüchtige Produkte der Terpentinölgruppe enthalten, einen heissen wässrigen Auszug herstellte und diesen in Form der „Ameisenbäder“ verwendete.

Säuredämpfe dienen auch als Inhalations- und Riechmittel, ohne indessen einen Vorzug vor anderen flüchtigen Substanzen (vergl. S. 195) zu haben. Nur wenn die Inhalation in

der Absicht vorgenommen wird, Blutungen in den Bronchien, in der Luftröhre oder der Nasenhöhle zu stillen, lassen sich die Säuren nicht ersetzen. Die Forderung, dass das ausfliessende Blut die zu seiner Gerinnung nöthige saure Beschaffenheit annimmt, ist indessen schwer zu erfüllen, und der Erfolg deshalb ein unsicherer. Leicht gelingt dagegen die Blutstillung an Localitäten, an denen man die Säure unmittelbar auf die blutende Stelle zu appliciren im Stande ist. Am stärksten blutstillend wirken die Mineralsäuren, selbst im verdünnten Zustande; sie werden darin aber weit übertroffen von den sauer reagirenden Metallsalzen, z. B. dem Eisenchlorid.

Bei der Anwendung der organischen Säuren in Form von Limonaden und anderen säuerlichen Getränken spielt die locale **Wirkung auf die Geschmacksorgane** die Hauptrolle. Solche Säuren sind in vielen Fällen wichtige Bestandtheile von Genussmitteln. Die feineren Obstarten und Früchte schmecken fade und unangenehm, wenn ihnen das nöthige Quantum an Wein-, Aepfel- oder Citronensäure fehlt. Selbst im Weine wird der Kenner einen gewissen Säuregehalt ungern vermissen. Für die Zufuhr von kaltem Wasser, z. B. in fieberhaften Krankheiten, haben die Säuren eine ähnliche Bedeutung wie die Theespecies (S. 195) bei der Darreichung des warmen.

Die Frage über das **Verhalten und die Wirkungen der Säuren im Magen** gewinnt ein besonderes Interesse durch die wichtige Rolle, welche die Salzsäure bei der Magenverdauung spielt.

Die von C. Schmidt sicher erwiesene Thatsache, dass im Magen freie oder locker an Pepsin gebundene Salzsäure abgesondert wird, führte von vorne herein zu der Voraussetzung, dass in gewissen Fällen Störungen der Magenfunction von einer mangelhaften Absonderung dieser Säure abhängig seien. Man wandte dieselbe daher bei der Behandlung von Magenkrankheiten zur Beförderung der Verdauung an. Erst in neuerer Zeit hat man angefangen, die Pathologie der Salzsäureabsonderung auf exacteren Untersuchungen zu begründen. Die Aufzählung und Kritik der bisher dabei erlangten Resultate gehören in die specielle Pathologie.

Der Magen steht unter normalen Verhältnissen fast beständig unter dem Einfluss einer Säurewirkung. Eine mässige Verstärkung derselben durch Aufnahme von Säuren, abgesehen von der Kohlensäure, hat in therapeutischer Beziehung keine besondere Bedeutung. Nach längerem Gebrauch saurer Getränke, z. B. beim gewohnheitsmässigen Consum saurer Weine, stellen sich leicht chronische Magenkatarrhe ein.

Ganz besonders schädlich erweist sich für die Magen- und Darmschleimhaut die abnorme Säurebildung durch Gährungsvorgänge, wie sie in typischer Weise bei den schon erwähnten Durchfällen kleiner Kinder auftritt. In diesen Fällen verursacht der saure Darminhalt die Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin und in Folge dessen die bekannte und von allen Müttern gefürchtete Grünfärbung der Faeces. Die Behandlung dieser Zustände geht darauf aus, die Säuren zu neutralisiren und die gährenden und in Zersetzung begriffenen Massen zu entleeren (vergl. S. 276).

Die Neutralisation von Alkalien, welche bei Vergiftungen in den Magen gelangt sind, erfolgt nach denselben allgemeinen Regeln, wie die der Säuren; es dürfen in beiden Fällen weder die angewandten Mittel noch die gebildeten Producte schädlich sein. Ausser den unorganischen Säuren, von denen nur die Salpetersäure unbrauchbar ist, steht für diesen Zweck auch eine Anzahl organischer zur Verfügung, darunter besonders die Citronen- und Weinsäure.

Die Kohlensäure nimmt auch in pharmakologischer Hinsicht eine Sonderstellung ein. Sie dient in Form der Kohlensäurewässer nicht nur als beliebtes Genussmittel, sondern ist zugleich ein wirksames Mittel in katarrhalischen Zuständen und bei den kleinen Leiden und Verstimmungen des Magens, die sich so häufig nach Unmässigkeiten im Essen und Trinken einstellen. Die Erklärung für die heilsamen Wirkungen dieser gasförmigen Säure ist darin zu suchen, dass sie auch bei Gegenwart von Alkalien wirksam bleibt. Sie durchdringt die Magenwandung von allen Seiten und wird dann nicht, wie andere Säuren, in den Geweben vollständig neutralisirt, sondern ist hier bei genügender Menge gleichzeitig als Bicarbonat und im absorbirten Zustande enthalten. In dieser Weise vermag die Kohlensäure die Functionen der Gewebe anzuregen, ohne die wesentlichen Eigenschaften der Alkalien aufzuheben. Dazu kommt als weiteres günstiges Moment, dass die Erregung stets eine mässige bleibt und daher niemals durch ein Uebermass schaden kann.

Eine besondere Bedeutung gewinnt die Kohlensäure noch dadurch, dass sie die Resorption des Wassers im Verdauungskanal begünstigt. Ist das letztere kohlensäurehaltig, so erfolgt, von der Zeit der Aufnahme an gerechnet, eine raschere Ausscheidung desselben durch die Nieren, also ein beschleunigter

Durchgang durch den Organismus (Quincke, 1877). Die Kohlensäurewässer sind daher in diesem Sinne stärkere Diuretica als das gewöhnliche Wasser und verstärken vielleicht auch die Wirkung des letzteren auf den Stoffwechsel.

Im Gegensatz zum Magen steht der Darm fast beständig unter dem Einfluss eines alkalischen Inhalts. Nimmt der letztere eine saure Reaction an, in Folge abnormer Säurebildung oder nach der Entleerung des sauren Mageninhalts in den Darm, so genügt diese Veränderung allein, um eine Reizung der Schleimhaut, verstärkte peristaltische Bewegungen und Stuhlentleerungen hervorzurufen. Für therapeutische Zwecke lassen sich dem Darm direct keine Säuren zuführen, weil mässige Mengen derselben wegen der Neutralisation und Resorption über das Duodenum hinaus nicht vordringen, grössere Quantitäten dagegen ätzend wirken.

Nur die relativ schwer resorbirbaren sauren Alkalisalze der mehrbasischen organischen Säuren, z. B. das saure weinsaure Kalium, gelangen weiter in den Darm hinunter, machen seinen Inhalt sauer, regen die Peristaltik an und verursachen deshalb schon nach bedeutend kleineren Gaben Stuhlentleerungen, als die neutralen Salze der Glaubersalzgruppe. Dem Gehalt an solchen sauren Salzen verdanken auch manche Fruchtsäfte und Extracte ihre abführende Wirkung. Unter ihnen sind besonders das Pflaumen- und Tamarindenmus sowie das Queckenwurzelextract (vergl. S. 271) zu nennen.

Von grossem Interesse ist das **Verhalten der Säuren im Blute** und die Frage nach der Neutralisation der Alkalien im letzteren und im Gesammtorganismus.

Da alle Säuren leicht resorbirbar sind, so nahm man a priori an, dass nach ihrer Zufuhr die Alkalien des Blutes neutralisirt und in Form der entsprechenden Salze in den Harn übergeführt werden. Die Versuche von Miquel (1851), welche an Hunden nach Schwefelsäurezufuhr eine Vermehrung der löslichen Salze der Harnasche ergaben, schienen diese Annahme zu unterstützen. Indessen hatte schon Bence Jones (1849) nach dem Einnehmen von verdünnter Schwefelsäure eine Zunahme der sauren Reaction des Harns beobachtet und Eylandt (1855) dieses Resultat für die unorganischen und eine Anzahl organischer Säuren bestätigt. Gleichzeitig fand Ph. Wilde (1855) in Versuchen, die er ebenfalls an sich selbst ausführte, nach dem Einnehmen von Schwefel- und Phosphorsäure die Menge des Kalis und Natrons im Harn nicht erheblich vermehrt. Fr. Hofmann (1871) fütterte eine Taube 39 Tage lang mit Eidotter, weil dieser beim Verbrennen wegen des Lecithingehalts eine saure Asche liefert. Die Menge

der Gesammtasche und der analysirten Salze war im Harn und Koth genau dieselbe wie in der Nahrung. Demnach war eine Entziehung von Basen nicht eingetreten. Am Hunde zeigte zuerst Gähtgens (1872), dass nach der Aufnahme von Schwefelsäure die Vermehrung der fixen Basen im Harn nur eine geringe ist, dass also eine Entziehung derselben in nennenswerthem Masse durch Säurezufuhr nicht zu erzielen ist. Endlich fand Salkowski (1872), dass nach Fütterung mit Schwefelsäure und mit Taurin, welches bei seiner Verbrennung im Organismus freie Schwefelsäure liefert, an Kaninchen im Harn fixe Basen in vermehrter Menge auftreten.

Das Verhalten der Säuren gegen die Alkalien des Blutes lässt sich am sichersten aus den Veränderungen erschliessen, welche die Menge der Blutkohlensäure erleidet. Es gelingt an Kaninchen bei Salzsäurefütterung durch Neutralisation eine tödtliche Alkalientziehung ohne alle Nebenwirkungen herbeizuführen. Der Tod erfolgt unfehlbar, und zwar in Folge von Lähmung der Respirations- und Gefässnervencentren, wenn die alkalische Reaction des Blutes in die neutrale übergeht und der Kohlensäuregehalt des letzteren auf 2,9—2,5 Vol. % gesunken ist. Aber ebenso sicher tritt selbst in der Agonie fast sofortige Erholung des Thieres ein, wenn demselben, wie bereits (S. 278) erwähnt ist, eine Lösung von Natriumcarbonat in das Blut eingespritzt wird (Walter, 1877).

An Hunden kommt nach Säurezufuhr eine erhebliche Neutralisation der Alkalien des Blutes unter keinen Umständen zu Stande, selbst dann nicht, wenn die Säuregaben so hoch genommen werden, dass sie durch Aetzung des Magens das Thier krank machen. Im Harn tritt neben der Säure Ammoniak in vermehrter Menge auf, so dass etwa Dreiviertel der zugeführten Säure an diese Base gebunden zur Ausscheidung gelangen und in Folge dessen die fixen Alkalien des Blutes vor der Neutralisation bewahrt bleiben (Walter).

Wie beim Hunde erscheint auch beim Menschen der grösste Theil der aufgenommenen Säure im Harn an Ammoniak gebunden (Coranda, 1879).

Da das letztere unter gewöhnlichen Verhältnissen im Organismus leicht und vollständig in Harnstoff umgewandelt wird, so muss dieser Vorgang bei der Säurezufuhr eine Hemmung erfahren, wahrscheinlich in der Leber, der die Säure nach ihrer Resorption von der Pfortader zunächst zugeführt wird.

In verschiedenen acuten fieberhaften und chronischen Krankheiten tritt ebenfalls Ammoniak im Harn in vermehrter Menge auf

(Boussingault; Duchek; Koppe, 1868; Hallervorden, 1880). Wie weit dabei eine vermehrte Bildung und Ausscheidung von Säuren oder eine Hemmung der Harnstoffsynthese aus anderen Ursachen im Spiele ist, werden künftige Untersuchungen lehren.

So wichtig auch das geschilderte Verhalten der Säuren zu den fixen Basen des Organismus und zum Ammoniak und die sich daraus ergebenden Beziehungen zur Harnstoffbildung sind, so wenig lässt sich aus diesen Thatsachen ein Schluss über den Einfluss jener Vorgänge auf den Gesammtstoffwechsel ziehen. Daher ist es vorläufig nicht möglich, rationelle Indicationen für die Anwendung der Säuren in Krankheiten aufzustellen. Sicher ist, dass diese Mittel bei der Behandlung von acuten fieberhaften Krankheiten im Wesentlichen die Bedeutung von Genuss- und Erfrischungsmitteln haben. Ob dabei ausserdem eine Neutralisation von Alkalien im Gebiete der Pfortader in irgend einer Weise in Betracht kommt, lässt sich, wie viele andere Fragen auf diesem Gebiete, vorläufig nicht entscheiden. Wirkungen in dieser Richtung würden sich voraussichtlich nicht nur durch die unorganischen und die aromatischen Säuren, sondern auch durch die rein organischen Säuren der Fettreihe hervorbringen lassen, obgleich diese, wie bereits angegeben ist, im Organismus fast vollständig verbrannt werden.

1. Acidum hydrochloricum, Salzsäure; spec. Gew. 1,124, 25% HCl enthaltend.

2. **Acidum hydrochloricum dilutum**, verdünnte Salzsäure; spec. Gew. 1,061, mit 12,5% HCl. Gaben 5—10 Tropfen, in Verdünnung.

3. Acidum hydrobromicum, Bromwasserstoffsäure; 25% HBr enthaltend.

4. Acidum sulfuricum, Schwefelsäure; spec. Gew. 1,836—1,840, 94—98% $H_2SO_4$ enthaltend.

5. **Acidum sulfuricum dilutum**, verdünnte Schwefelsäure. Wasser 5, Schwefelsäure 1; spec. Gew. 1,110—1,114, entsprechend 16%. Gaben 5—20 Tropfen, in Verdünnung.

6. Acidum sulfuricum crudum; 91% $H_2SO_4$ enthaltend.

7. Mixtura sulfurica acida, Haller'sches Sauer. Schwefelsäure 1, Weingeist 3. Gaben 5—10 Tropfen.

8. Acidum nitricum, Salpetersäure; spec. Gew. 1,153, mit 25% $HNO_3$. Acidum nitricum crudum, die rohe Salpetersäure, enthält 61% $HNO_3$. Acidum nitricum fumans, rauchende Salpetersäure; spec. Gew. 1,45—1,50.

9. **Acidum phosphoricum**, Phosphorsäure; spec. Gew. 1,54, entsprechend 25% $H_3PO_4$. Gaben 5—20 Tropfen, täglich bis 10,0, in Verdünnung.

10. **Acidum boricum**, Borsäure. Schuppenförmige, in 25 Wasser und 15 Weingeist lösliche Krystalle. Gaben 0,2—1,0, täglich bis 5,0, in Lösung.

11. Unguentum acidi borici, Borsalbe. Borsäure 1, Paraffinsalbe 9.

12. Acidum formicicum, Ameisensäure; spec. Gew. 1,060—1,063, 25% wasserfreie Säure enthaltend.

13. Spiritus Formicarum. Lösung von 4% Ameisensäure in wässrigem Weingeist.

14. Acidum aceticum, Essigsäure; spec. Gew. 1,064, 96% wasserfreie Säure enthaltend.

15. Acidum trichloraceticum, Trichloressigsäure. Zerfliessliche Krystalle.

16. Acidum aceticum dilutum, spec. Gew. 1,041, 30% wasserfreie Säure enthaltend.

17. **Acetum**, Essig; 6% wasserfreie Essigsäure enthaltend.

18. Acetum aromaticum; Lavendel-, Pfefferminz-, Rosmarin-, Wacholder- und Zimmtöl je 1, Citronen- und Nelkenöl je 2, Weingeist 450, verd. Essigsäure 650, Wasser 1900. Veraltetes Desinfectionsmittel.

19. Acetum pyrolignosum crudum, roher Holzessig; nach Theer und Essigsäure riechende, braune, mindestens 6% Essigsäure enthaltende Flüssigkeit. Veraltetes Desinfectionsmittel.

20. Acetum pyrolignosum rectificatum; gelbliche Flüssigkeit von brenzlichem und saurem Geruch, welche nicht unter 5% Essigsäure enthalten soll. Wurde auch innerlich gegeben.

21. Acidum lacticum, Gährungsmilchsäure; syrupdicke Flüssigkeit.

22. **Acidum tartaricum**, Weinsäure; in 0,8 Wasser und 2,5 Weingeist löslich. Zu Limonaden (1:200—300 Flüssigkeit) und Brausepulvern.

23. **Acidum citricum**, Citronensäure; in 0,54 Wasser, 1 Weingeist und 50 Aether löslich. Zu Limonaden (1—2:1000 Flüssigkeit).

24. **Pulvis aërophorus**, Brausepulver. Natriumbicarbonat 10, Weinsäure 9, Zucker 19, in gelinder Wärme getrocknet und gemischt. Theelöffelweise in einem Glase Wasser.

25. **Pulvis aërophorus anglicus**, englisches Brausepulver. Natriumbicarbonat 2,0 g, Weinsäure 1,5 g, ersteres in gefärbter, letztere in weisser Papierkapsel zu dispensiren.

## Die Mineralwässer.

Sie gehören als Gemenge zu keiner bestimmten pharmakologischen Gruppe, sondern vereinigen in sich mehr oder weniger vollständig die Wirkungen des warmen und kalten Wassers, der leicht und schwer resorbirbaren Salze, der Alkalien und der Kohlensäure. Dass die in solchen Wässern meist in verschwindend kleiner Menge vorkommenden besonderen Bestandtheile, z. B. Jodide, Bromide, Lithiumsalze und Gyps dabei

keine wichtige selbstständige Rolle spielen, braucht bei einer wissenschaftlichen Betrachtung gegenwärtig nicht mehr ausdrücklich betont zu werden.

Die Wirkungen einer Heilquelle sind daher lediglich nach ihren Hauptbestandtheilen zu beurtheilen, zu denen das Wasser, die Chloride des Natriums und Kaliums, die Carbonate und Sulfate des Natriums und Magnesiums und die Kohlensäure gehören.

Je vollständiger diese verschiedenen Gruppen von Bestandtheilen in einem Wasser enthalten sind, desto mannigfaltiger sind seine Wirkungen und desto zahlreicher die Fälle, in denen es nützlich zu werden verspricht. Daher gehört der Carlsbader Sprudel, der nichts Aussergewöhnliches, sondern nur die genannten Substanzen in sehr gleichmässiger Mischung enthält, zu den wirksamsten Mineralwässern, die es giebt. Dieses Wasser beeinflusst gleichzeitig den Magen, den Darm, den Stoffwechsel und die Nierensecretion in jeder unter solchen Verhältnissen überhaupt möglichen Weise. Dass die Wirkungen der leicht resorbirbaren und der abführenden Salze einander nicht ausschliessen, sondern neben einander auftreten können, ergiebt sich aus der Thatsache, dass das Glaubersalz die Resorption und den Durchgang des Kochsalzes durch den Organismus nicht stört (Buchheim, 1854).

Wenn man die gewöhnlichsten Naturgesetze im Auge behält, so braucht nicht besonders bewiesen zu werden, dass ein künstlich hergestelltes Mineralwasser durchaus die gleiche Bedeutung hat, wie ein natürliches, falls beide die gleiche Zusammensetzung haben. Die Erfolge nach ihrer Anwendung werden aber allerdings nur unter der Voraussetzung Uebereinstimmung zeigen, dass die Bedingungen, unter denen der kurmässige Gebrauch stattfindet, in beiden Fällen durchaus die gleichen sind. Diese Forderung ist keineswegs so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat, weil die dabei in Frage kommenden complicirten Verhältnisse weder leicht zu übersehen noch sicher zu beurtheilen sind.

Die geographische und topographische Lage eines Badeortes, seine Höhe über dem Meere, die Temperatur und ihre Schwankungen, die Luftfeuchtigkeit und mancherlei andere klimatische Verhältnisse bilden im Verein mit den Wirkungen der Quellenbestandtheile und mit der Beschaffenheit der Diät und der übrigen Lebensweise eine Summe von wirksamen Factoren, deren Be-

deutung sich zwar im Allgemeinen begreifen, im concreten Falle aber nicht zergliedern lässt und die man deshalb nicht überall leicht herbeizuführen und zu beherrschen im Stande ist.

Die Balneologie ist daher eine rein empirische Wissenschaft und Gegenstand einer hohen ärztlichen Kunst. Nur muss sie auf rein wissenschaftlicher Basis erwachsen und sich noch mehr von den Schlacken befreien, die ihr theils von Alters her, theils aus anderen Gründen auch gegenwärtig noch anhaften. Wer an einen Unterschied zwischen „künstlicher" und „tellurischer" Wärme glaubt, wer ein grosses Gewicht auf das spurenhafte Vorkommen einzelner seltener Bestandtheile in einer Quelle legt oder gar elektrische Ströme in derselben wirksam sein lässt und überhaupt in den Mineralwässern etwas anderes erblickt als physikalische Agentien und Lösungen der oben genannten Substanzen, der verlässt den Boden der Wissenschaft, auch den der rein empirischen, und begiebt sich auf das Gebiet des Glaubens und der populären medicinischen Dogmatik.

### 4. Gruppe der Halogene.

(Gruppe des Chlors.)

Diese Gruppe umfasst ausser den freien Halogenen — Chlor, Brom, Jod — auch die unterchlorigsauren Salze. Einzelne andere Verbindungen, z. B. das Phosphorchlorid, haben keine praktische Bedeutung.

Die Halogene verursachen durch die gleichen Eigenschaften, denen sie ihren zerstörenden Einfluss auf organische Stoffe im Allgemeinen verdanken, an den Geweben des lebenden Körpers Aetzungen jeder Art und jeden Grades mit den verschiedensten oben (S. 271 und 272) geschilderten Folgen und Ausgängen.

Die zunächst auftretenden Veränderungen des Protoplasmas gestalten sich dabei in ähnlicher Weise wie nach der entsprechenden Einwirkung der Säuren. Ob die verschiedenen Formen der Entzündung oder eine völlige Zerstörung (chirurgische Aetzung) eintreten, hängt im Wesentlichen von der Menge des Chlors, Broms oder Jods und von der Dauer der Einwirkung ab. Doch ätzt das Jod unter den gleichen Bedingungen weit weniger stark als die beiden anderen Halogene.

Die zerstörenden Wirkungen des Chlors haben dasselbe in den Ruf eines unfehlbaren Desinfectionsmittels gebracht. Es gelingt in der That verhältnissmässig leicht, durch seine Anwen-

dung übelriechende Substanzen, namentlich Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium, in faulenden Massen zu zerstören und diesen den Schein der Unschädlichkeit zu ertheilen. Man darf ferner mit Sicherheit annehmen, dass auch kein Ansteckungsstoff seinem zerstörenden Einfluss entgeht, wenn letzterer in genügendem Masse sich geltend machen kann. Aber gerade diese Bedingung ist in vielen Fällen nur schwierig, in anderen gar nicht zu erfüllen. Das Chlor wirkt nicht in specifischer Weise giftig auf das Protoplasma der Organismen ein, sondern zerstört dieselben durch Spaltung oder Umwandlung der organischen Substrate.

Wenn daher Ansteckungsstoffe durch dieses Mittel unschädlich gemacht werden sollen, so kann das mit Erfolg nur in der Weise geschehen, dass man alle Medien, in denen sie sich befinden, und alle Gegenstände, an denen sie haften, in mehr oder weniger bedeutendem Umfange mit zerstört, also die Haut und ihre Anhänge oder einzelne Theile anderer Organe, wenn es sich um die Zerstörung von Tripper-, Schanker-, Leichengift oder anderer Infectionsstoffe handelt, sowie Tapeten, Kleider und ähnliche Gegenstände, wenn man diese von Ansteckungsstoffen zu befreien wünscht. Erfolgt die Anwendung des Chlors nicht in dieser ausgiebigen Weise, so läuft man Gefahr, dass es von gleichgiltigen Substanzen gebunden wird, bevor es die schädlichen zu zerstören vermochte. Die ehemals so gerühmten Chlorräucherungen, die man oft in komischer Weise bei Epidemien auch zum Desinficiren von Personen benutzte, sind deshalb mit Recht ausser Credit gekommen.

Mit mehr Erfolg dient der Chlorkalk im grossen Massstabe zur Desinfection von Latrinen und anderen Fäulnissstätten, bei denen die Umgebung nicht geschont zu werden braucht. Doch ist es zweckmässig, vorher eine Entleerung derselben vorzunehmen, weil selbst die grössten anwendbaren Chlorkalkmengen nicht genügend sind, um den ganzen Inhalt einer Latrine auch nur vorübergehend zu desinficiren. In solchen Fällen ist der Chlorkalk kaum wirksamer als der Aetzkalk (vergl. S. 275); doch hat er den Vortheil, dass das Chlor auch an solche Stellen des zu desinficirenden Raumes gelangt, die mit dem Aetzkalk nicht in Berührung kommen. Die Entwickelung des Chlors kann dabei durch verdünnte rohe Schwefel- oder Salzsäure beschleunigt werden.

Das Chlorwasser, welches früher äusserlich als Desinfections- und Aetzmittel, innerlich bei Infectionskrankheiten vielfache Anwendung fand, ist gegenwärtig und zwar mit Recht veraltet. Von einer Wirkung des Chlors nach der Resorption kann nicht die Rede sein, weil die kleinen Mengen, um die es sich bei der arzneilichen Anwendung handelt, bereits im Mageninhalt von eiweissartigen und anderen Substanzen gebunden werden und deshalb im freien Zustande gar nicht in das Blut, geschweige denn in den Harn gelangen, wie letzteres sich irrthümlicher Weise angegeben findet.

Die Verbindungen des Jods mit den eiweissartigen Stoffen sind sehr locker und werden schon durch Dialyse und durch Coagulation des Eiweisses zersetzt (Berg und Böhm, 1876).

Bestreicht man die Haut mit einer Jodlösung, so färbt sich die Epidermis entsprechend der Menge des angelagerten Jods entweder gelb oder mehr oder weniger dunkelbraun. In Folge der Reizung, die das Mittel verursacht, entsteht an der Applicationsstelle in mässigem Grade eine chronisch verlaufende Entzündung oder auch nur eine Steigerung der gewöhnlichen Ernährungsvorgänge, unter deren Einfluss, wie bereits im Allgemeinen angegeben ist (S. 274), pathologische Produkte häufig zur Resorption gelangen.

Die Bedeutung und der Vorzug, den das Jod vor anderen Reizmitteln dieser Art beanspruchen darf, besteht darin, dass es längere Zeit an der Applicationsstelle haften bleibt, dass die Wirkung sich von da aus wegen der Flüchtigkeit der Substanz bis zu einer ansehnlichen Tiefe erstreckt, und dass man es bei einiger Uebung in seiner Hand hat, durch wiederholtes Auftragen grösserer oder kleinerer Mengen des Mittels der Reizung jeden gewünschten Grad zu ertheilen und diesen während längerer Zeit in sehr gleichmässiger Weise zu unterhalten. Ausserdem kommt dabei auch die antiseptische und desinficirende Wirkung des Jods in Betracht. Auf solche Verhältnisse und nicht auf specifische Wirkungen sind die Heilerfolge zurückzuführen, die man bei der Behandlung von Exsudaten und Gewebswucherungen mit den sogen. Jodbepinselungen oft rascher und sicherer als mit anderen Reizmitteln erzielt. Die Erfahrung lehrt, wie die Wirkung in jedem Falle nach Stärke und Dauer beschaffen sein muss, um den günstigsten Erfolg zu verbürgen.

Die innerliche Anwendung des Jods als locales Mittel beim habituellen Erbrechen Schwangerer, bei der Seekrankheit und in ähnlichen Zuständen oder an Stelle des Jodkaliums bei Syphilis hat man gegenwärtig wohl so ziemlich aufgegeben. Es dient dagegen in Form seiner Lösungen (Jodtinctur und Jodjodkaliumlösung) als Aetzmittel zur Hervorrufung einer sogen. adhäsiven Entzündung, um nach der Entleerung von Ovarialcysten und Hydrocelen die Innenwandungen derselben zur Verwachsung zu bringen. Auch in diesem Falle bietet das Jod den Vortheil, dass es lange haftet und daher die heilsame Entzündung die nöthige Zeit unterhält, ohne durch seine Verbindung mit den Gewebsbildnern Schorfbildung herbeizuführen.

Nach der Einspritzung solcher Jodlösungen in punktirte Eierstockscysten traten Vergiftungserscheinungen auf, bestehend in soporösen Zuständen, Schmerzhaftigkeit der Magengegend und heftigem Erbrechen, Cyanose der Wangen und Extremitäten und Exanthemen der Haut. Die erbrochenen Massen enthielten losgeschälte Labdrüsen und in reichlicher Menge gebundenes und anfangs auch etwas freies Jod (E. Rose, 1866).

An Hunden liessen sich nach der Einspritzung von tödtlichen Gaben von Jodnatrium und Jodjodnatrium nur Nierenblutungen, aber keine Veränderungen der Magenschleimhaut constatiren (Berg und Böhm, 1876), während die letztere an Kaninchen nach subcutaner Application des Jodjodnatriums Lockerung, Hyperämie und Ekchymosen aufwies (Binz, 1880). In jenen Vergiftungsfällen hat das Jod wahrscheinlich als Jodid oder Albuminat den Organismus durchwandert und ist dann im Magen analog der Salzsäure in Form von Jodwasserstoffsäure ausgeschieden und unter Auftreten von freiem Jod zersetzt worden (vergl. S. 257).

Unter den Symptomen der Vergiftung beobachtete Rose an Menschen Schwinden des Arterienpulses sowie Blässe und Kälte der Haut bei gleichzeitiger kräftiger Herzaction. Er leitet diese Erscheinungen von einer durch Arterienkrampf verursachten Verengerung der Gefässlumina ab. Doch tritt an Thieren nach der Injection von Jodjodnatrium keine Blutdrucksteigerung ein, die auf eine solche Veränderung der Gefässweite hindeutet (Berg und Böhm, 1876).

Hunde, denen man auf jedes kg Körpergewicht 40 mg in Natriumjodid gelöstes Jod in das Blut einspritzt, sterben unter den gleichen Erscheinungen und in derselben Zeit wie nach der Injection von Jodnatrium (Berg und Böhm). Doch darf man

daraus nicht den Schluss ziehen, dass es sich in beiden Fällen um eine Wirkung freien Jods handelt.

1. Aqua chlorata, richtiger Aq. Chlori, Chlorwasser; 0,4 % Cl enthaltend.

2. **Calcaria chlorata**, Chlorkalk. Soll 25 % wirksames Chlor enthalten; Gemenge von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und Calciumhydroxyd. Verdünnte Salz- oder Schwefelsäure entwickelt doppelt soviel freies Chlor, als im unterchlorigsauren Calcium enthalten ist, nach der Formelgleichung: $Ca(ClO)_2 + CaCl_2 + 2 H_2SO_4 = 4 Cl + 2 CaSO_4 + 2 H_2O$.

3. Bromum, Brom. Dunkelbraune, in 30 Wasser lösliche, sehr flüchtige Flüssigkeit.

4. Jodum, Jod. Schwarzgraue, metallisch glänzende Tafeln; löslich in 5000 Wasser, in 10 Weingeist, leicht in Jodkalium- und Jodnatriumlösung. Gaben 0,010—**0,02!**, täglich bis **0,1!**, in Jodkalium gelöst.

5. **Tinctura Jodi**, Jodtinctur. Jod 1, Weingeist 10. Gaben innerlich bis **0,2!**, täglich **1,0!**

**Jodoformium**, Jodoform (vergl. S. 44).

## 5. Gruppe der Oxydationsmittel.

(Gruppe des Sauerstoffs).

Die physiologischen Oxydationen im Organismus werden ausschliesslich von dem Blutsauerstoff vermittelt. Die gewöhnlichen Oxydationsmittel wirken nur auf die Applicationsstellen. Sie bringen die verschiedenen Formen und Grade der Aetzung und Zerstörung hervor und finden in dieser Richtung auch praktische Verwendung.

Das übermangansaure Kalium ist ein energisches Desinfectionsmittel, welches besonders zur Zerstörung von übelriechenden und schädlichen Zersetzungsproducten an der unversehrten Haut, an Wunden, Geschwüren und in leicht zugänglichen Körperhöhlen dient. Da es aber schon von kleinen Mengen zahlloser organischer Substanzen sehr rasch völlig zersetzt wird, indem es diese oxydirt, so bleibt die desinficirende Wirkung entweder nur auf die oberflächlichen Theile beschränkt oder betrifft nur solche Stoffe, welche leicht oxydirbar, aber nicht zugleich schädlich sind. Man kann daher das Mittel mit Vortheil bloss zur Befreiung der äusseren Haut von anhaftenden Infectionsstoffen und allenfalls noch als Mundspülwasser benutzen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die betreffenden Hautpartien durch abgeschiedenes Mangansuperoxyd vorübergehend braun gefärbt werden.

Aus denselben Gründen wie die Desinfection bleibt auch die Aetzung, die das übermangansaure Kali verursacht, auf die oberflächlichen Gewebsschichten beschränkt. Als Aetzmittel für chirurgische Zwecke eignet es sich ausserdem auch deshalb nicht, weil es bei gewöhnlicher Temperatur die Eiweissstoffe nur schwer angreift.

Zu Desinfectionen in grossem Massstabe wird dieses Mittel seines hohen Preises wegen nur wenig gebraucht.

Die Chromsäure, die im festen Zustande nur als Anhydrid ($CrO_3$) bekannt ist, kann in pharmakologischer Beziehung kaum zu den Oxydationsmitteln gerechnet werden, weil bei ihr die Säurewirkung in den Vordergrund tritt. Sie dient in beschränktem Masse in der Chirurgie als Aetzmittel. Die Zerstörung lässt sich aber nach Ausdehnung und Tiefe schwer localisiren, weil die Säure zerfliesslich ist und keinen festen, die angrenzenden Theile schützenden Schorf bildet.

Die sauren chromsauren Salze sind schwache Aetzmittel. In Form dieser Salze wird die Chromsäure, die nach Versuchen an Thieren auch von Wundflächen zur Resorption gelangt, durch die Nieren ausgeschieden und verursacht parenchymatöse Nephritis (Gergens, 1876).

Zu den stärksten Oxydationsmitteln gehört der dreiatomige Sauerstoff oder das Ozon ($O_3$), welches ebenfalls nur local wirkt. Bei der Einathmung verursacht es heftige Reizung der Respirationswege (Asmuth und Al. Schmidt, 1864). Es findet sich in grösserer Menge im Terpentinöl, welches lange an der Luft gestanden hat, und wird in dieser Form bei Vergiftungen mit Phosphor zur Oxydation des letzteren im Magen benutzt. Die dabei entstandene phosphorige Säure bildet mit dem Terpentinöl eine krystallisirbare Verbindung. Der Nutzen dieses Mittels ist noch zweifelhaft. Wenn das Terpentinöl wenig Ozon enthält, und die Oxydation des Phosphors nicht rasch erfolgt, so könnte in Folge der Lösung des letzteren die Resorption begünstigt werden.

Das Wasserstoffsuperoxyd ($H_2O_2$) wirkt nur auf leicht oxydirbare Verbindungen ein. Es wird von verschiedenen Protoplasmaformen, wie Blutkörperchen, Leukocythen, Hefezellen, in Wasser und gewöhnlichen Sauerstoff ($O_2$) zersetzt oder „katalysirt.“ Sehr energisch katalysirend wirkt das Stroma der rothen Blutkörperchen, nicht aber das Hämoglobin. Auch die chemischen

Fermente scheinen nicht zu katalysiren (Bergengrün u. Alex. Schmidt, 1888). Wie die zelligen Gebilde sollen Pockenlymphe, Trippersecret und die Producte anderer Geschwüre wirken, wenn sie Infectionsstoffe enthalten (Schoenlein). Man hat deshalb das Wasserstoffsuperoxyd früher und neuerdings wieder in derartigen Fällen als Desinfectionsmittel empfohlen. Es lässt sich zwar nicht annehmen, dass die Infectionsstoffe, wenn sie auch katalysirend wirken mögen, dabei selbst zerstört werden, indess scheint Wasserstoffsuperoxyd und überhaupt sauerstoffhaltiges Wasser auf viele Mikroorganismen sehr deletär zu wirken. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man faulende Flüssigkeiten in einem geeigneten Behälter unter Zutritt von Luft wie bei der Schnellessigfabrikation über Hobelspäne herabrieseln lässt. Nach einigen Tagen werden derartige Flüssigkeiten völlig geruchlos und sind jetzt frei von Fäulnissorganismen. Zucker wird bei Gegenwart von Natriumcarbonat unter diesen Bedingungen völlig verbrannt. Darauf beruht die desinficirende Wirkung der feuchten Luft und die Bedeutung des längere Zeit fortgesetzten Lüftens von Räumen.

---

Die **schweflige Säure**, deren Anhydrid ($SO_2$) bei der Verbrennung des Schwefels entsteht, ist zwar kein Oxydations-, sondern im Gegentheil ein kräftiges Reductionsmittel, kann aber dennoch hier ihren Platz finden. Ihr zerstörender Einfluss auf Farbstoffe und ihre Anwendung als Bleichmittel beruhen auf der Entziehung von Sauerstoff. In pharmakologischer Hinsicht kommen ausserdem die Säurewirkung und besondere Eigenschaften in Betracht, denen diese Verbindung ihre grosse Giftigkeit für alle lebenden thierischen und pflanzlichen Gebilde und deren Keime verdankt. Die schweflige Säure hält sich in organischen Gemengen viel länger als das Chlor, welches sehr bald an alle möglichen Substanzen gebunden wird, und ist deshalb zur Zerstörung von Gährungs-, Fäulniss- und Krankheitserregern viel wirksamer als dieses. Deshalb wird sie mit nie ausbleibendem Erfolg in ausgedehntem Masse zum Schwefeln der Weinfässer benutzt und ist ein unersetzliches Mittel, um Wohn- und andere Räume zu desinficiren. Man verbrennt zu diesem Zwecke 15 g Schwefel auf jeden Kubikmeter des Raumes (Hoppe-Seyler), und hält letzteren einige Stunden

oder besser 1—2 Tage verschlossen. Hernach ist es zweckmässig, zur Neutralisation der gebildeten Schwefelsäure, welche an allen Gegenständen haftet, in dem Raume ein wenig Ammoniakflüssigkeit auszugiessen. Vor allen Dingen muss dafür gesorgt werden, dass die schweflige Säure mit den zu desinficirenden Gegenständen direct in Berührung kommt und zwar in Gegenwart von Feuchtigkeit. Dauersporen sind wie gegen Carbol und heisse Luft auch gegen schweflige Säure sehr widerstandsfähig.

1. **Kalium permanganicum**, Kaliumpermanganat, übermangansaures Kalium, $KMnO_4$; in 20,5 Wasser löslich. Aeusserlich in 0,1—0,5 % Lösung; innerlich 0,05—0,1.

2. Acidum chromicum, Chromsäureanhydrid, $CrO_3$. Lockere, rothe Krystallmasse.

3. Kalium bichromicum, saures chromsaures Kalium; in 10 Wasser löslich. Aeusserlich wie Chromsäure als Aetzmittel; innerlich früher bei Syphilis.

## C. Die Verbindungen der schweren Metalle und der Thonerde.

Von den Verbindungen der schweren Metalle kommen an dieser Stelle nur solche in Betracht, in deren Lösungen das Metall selbst oder eine Sauerstoffverbindung desselben die Form dissociirter Jonen anzunehmen vermag (vergl. S. 243). Von dieser Dissociationsfähigkeit der Metallsalze hängen sowohl die localen Veränderungen der Gewebe als auch die Wirkungen nach der Resorption ab. Die ersteren lassen sich wegen ihrer nach Charakter und Genese gleichartigen Beschaffenheit in zusammenfassender Weise behandeln, während die letzteren eigenartig sind, so dass fast jedes Metall eine besondere pharmakologische Gruppe bildet.

Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Metallsalzen gehören die metallorganischen Verbindungen zu den molecular wirkenden Nerven- und Muskelgiften, weil sie, so lange sie im Organismus unzersetzt bleiben, ihre Wirkung nicht speciell dem Metall, sondern der Beschaffenheit des ganzen Molecüls verdanken, wie z. B. das Bleitriäthyl und das Kakodyloxyd.

In Bezug auf die **localen Wirkungen** wird die pharmakologische Zusammengehörigkeit der schweren Metalle hauptsächlich durch ihre chemischen Beziehungen zu den eiweissartigen Stoffen bedingt, welche sich unter gewissen Bedingungen mit den Metalloxyden zu Albuminaten verbinden. Letztere entstehen auch bei der Einwirkung von Metallsalzen auf lebende Gewebe, und zwar

an den Applicationsstellen, welche dadurch Veränderungen erleiden, die bei allen Metallen den gleichen Grundcharakter haben. Die localen Wirkungen, die von solchen chemischen Vorgängen abhängen, können mehr oder weniger vollständig ausbleiben, wenn von vorne herein solche Präparate applicirt werden, in denen das Metall mit Eiweiss oder anderen organischen Substanzen bereits in entsprechender Weise verbunden ist, so dass die Gewebe nicht das Material zur Bildung solcher Verbindungen herzugeben brauchen und deshalb unverändert bleiben.

Die Metallalbuminate sind salzartige, in Wasser unlösliche Verbindungen, welche aus neutralen Eiweisslösungen durch Zusatz einfacher Metallsalze niedergeschlagen werden. Dabei wird die Säure der letzteren zum Theil wenigstens in Freiheit gesetzt und kann daher in selbständiger Weise auf das Eiweiss einwirken.

Während es früher nicht gelungen war, Metallalbuminate von constanter Zusammensetzung zu erhalten, sind in neuerer Zeit säurefreie Verbindungen von Eiweiss mit Kupferoxyd dargestellt, welche von den beiden Componenten nach multiplen, aber festen Verhältnissen gebildet werden (Harnack, 1881).

Der gleiche Vorgang wie bei der Einwirkung der einfachen Metallsalze auf Eiweisslösungen erfolgt bei ihrem Zusammentreffen mit den Geweben des lebenden Organismus. Die Eiweiss- und Bindegewebssubstanzen verbinden sich mit dem Metalloxyd, während die Säure des angewendeten Salzes in selbständiger Weise Veränderungen der Gewebe hervorbringt, wie in den Fällen, in denen sie von vorne herein im freien Zustande zur Anwendung kommt. In Folge dieser Vorgänge entsteht eine **Aetzung,** die zum Theil von der Einwirkung des Metalloxyds, zum Theil von der der Säure abhängig ist.

Die Intensität und der Charakter der Aetzung werden einerseits von der Beschaffenheit des entstandenen Metallalbuminats, andererseits von der Menge und den Eigenschaften der bei dem Vorgang betheiligten Säure bedingt. Ist die letztere an sich nur wenig ätzend und befindet sie sich in relativ geringer Menge in einem basischen Salze, dessen Metalloxyd mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheilen eine unlösliche, derbe, den darunterliegenden Körpertheilen fest anhaftende Masse bildet, wie z. B. das Bleioxyd, so verhindert dieser Aetzschorf (vergl. S. 271 und 272) das tiefere Eindringen des Mittels, und die Aetzung

bleibt auf die oberflächlichen Theile beschränkt. Die entzündliche Reizung geht in solchen Fällen bald vorüber, weil die Säure resorbirt oder einfach fortgespült wird, während der Aetzschorf längere Zeit an der Stelle haftet und Folgen veranlasst, die man, wie es bei den Gerbsäuren (S. 238) bereits angegeben ist, als adstringirende Wirkung bezeichnet, oder auch kurz Adstringirung nennt und in ausgedehnter Weise für therapeutische Zwecke verwendet.

Das Wesen der **Adstringirung** besteht in praktischer Beziehung darin, dass die Intensität der Vorgänge vermindert wird, welche bei der Entzündung Platz greifen. Sie mässigt oder beseitigt die Schwellung und Wucherung der zelligen Gewebselemente, unterdrückt eine übermässige Schleimsecretion und hemmt die Exsudat- und Eiterbildung.

Adstringirend können alle Substanzen wirken, welche mit den eiweissartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste, in Wasser und wässrigen Organflüssigkeiten unlösliche Verbindungen bilden. Von dem Auftreten der letzteren an der Oberfläche der Gewebselemente, in der Zwischensubstanz und der Intercellularflüssigkeit hängt jedenfalls die adstringirende Wirkung ab. Doch lassen sich die Vorgänge, die sich dabei abspielen, nicht näher definiren. Wenn man bei der Entzündung die Vorstellung von einer Lockerung und grösseren Durchlässigkeit der Gewebe hat, so darf die Adstringirung als das Gegentheil, als eine Verdichtung derselben aufgefasst werden.

Wahrscheinlich handelt es sich thatsächlich um eine solche. Ihre Entstehung hat man sich in der Weise zu denken, dass die zelligen Organelemente, sowie die Wandungen und Mündungen der verschiedenen Ernährungskanäle — Saftkanälchen, Stomata, Lymphräume, capillare Blut- und Lymphgefässe — von einer dünnen Schicht solcher Verbindungen bedeckt werden, aber nur in dem Masse, dass zwar die krankhaft verstärkte Fortbewegung und Anhäufung von Ernährungsmaterial vermindert, die normale Ernährung aber nicht gehemmt wird.

Diese Veränderung der Gewebe ist anfänglich stets von einer entzündlichen Reizung begleitet, auch dann, wenn das Freiwerden von Säure aus den Metallsalzen nicht mitwirkt; denn es handelt sich dabei ebenfalls um eine Aetzung, die nur in ihren Folgen von der gewöhnlichen verschieden ist. Daher bringen alle Adstringentien, auch die Gerbsäuren, die am wenigsten Nebenwirkungen aufweisen, stärkere acute und chronische Entzündungen hervor, wenn sie in grösseren Mengen oder längere Zeit

hindurch angewendet werden. Obgleich die Reizung in der Regel gering ist und bald vorüber geht, so ist die Anwendung der Adstringentien bei sehr acut verlaufenden Entzündungen dennoch zu vermeiden.

Da ferner die Veränderung, welche der Adstringirung zu Grunde liegt, das tiefere Eindringen der angewendeten Substanzen verhindert, so pflegt der heilsame Erfolg nur in solchen Fällen mit grösserer Sicherheit einzutreten, in denen der Sitz der Erkrankung ein oberflächlicher ist; tiefer gelegene Theile werden höchstens indirect beeinflusst. Daher bilden die chronischen Katarrhe der Schleimhäute das eigentliche Gebiet, auf welchem die Adstringentien den grössten therapeutischen Werth haben.

Was die **Abhängigkeit der Aetzung und Adstringirung von der Natur der einzelnen Metalle** betrifft, so wirken die Quecksilberverbindungen rein ätzend, die Bleisalze dagegen, soweit die Säure bei ihnen nicht in Betracht kommt, fast nur adstringirend, falls sie nicht in übermässigen Quantitäten zur Anwendung kommen. Zu diesen Bleisalzen gehört vor allem das basisch essigsaure Blei, in welchem die Essigsäure als ätzender Bestandtheil keine grosse Bedeutung hat, während die festen, schwer löslichen Verbindungen des Bleioxyds mit den eiweissartigen Substanzen im hohen Grade jene Verdichtung der Gewebe herbeiführen.

Hat das Metalloxyd zwar eine grosse Neigung, sich mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheilen zu verbinden, sind aber die entstandenen Producte, insbesondere die Albuminate, von lockerer Beschaffenheit, werden ferner die morphologischen Elemente dabei soweit zerstört, dass sie den Zusammenhang unter einander verlieren, gesellt sich endlich in Folge einer stärkeren entzündlichen Reizung die Absonderung flüssiger Exsudate hinzu, so besteht der Aetzschorf aus einer weichen, breiartigen Masse, die leicht abgestossen wird und daher kein Hinderniss für das tiefere Eindringen des Metallsalzes bildet. Es kommt in diesem Falle zu keiner Adstringirung, und die Aetzung ist eine intensive, selbst wenn eine Säurewirkung dazu nicht beiträgt.

Diesen Anforderungen entspricht am vollkommensten das Quecksilberoxyd, das einen weichen, wenig fest haftenden Aetzschorf bildet und nicht nur in Form seiner Salze, sondern auch unmittelbar als solches sich mit dem Eiweiss zu verbinden

vermag. Ausserdem vergiftet das Quecksilber die Gewebe auch direct, so dass diese nekrotisirt werden. Seine Salze wirken daher nicht nennenswerth adstringirend.

Alle übrigen wichtigeren Metalloxyde nehmen in Bezug auf die Aetzung und Adstringirung, abgesehen von der Säurewirkung ihrer Salze, eine Stellung zwischen dem Blei und dem Quecksilber ein. Doch lässt sich eine bestimmte Reihenfolge mit einiger Sicherheit kaum schätzungsweise angeben, zumal es in den meisten Fällen gar nicht möglich ist, die reine Metalloxydwirkung ohne gleichzeitige Säureätzung zu erzielen, weil die Oxyde sich mit dem Eiweiss nicht direct verbinden und häufig auch keine Salze geben, in denen die Säure bei der Aetzung eine unwesentliche Rolle spielt. Im Allgemeinen folgt auf das Blei zunächst das Eisen, dann ohne scharf bestimmbare Reihenfolge das Zink, Kupfer, Silber und Zinn. Sie stehen aber alle dem Blei näher als dem Quecksilber.

Meist ist **die Säure bei der Aetzwirkung der löslichen Metallsalze die Hauptsache.** Obenan stehen in dieser Beziehung die Metallchloride. Wenn ein solches in Wasser leicht löslich ist, so wirkt es unter allen normalen Salzen desselben Metalls am stärksten ätzend. Es braucht in dieser Beziehung nur auf das Quecksilber-, Zink- und Eisenchlorid hingewiesen zu werden, im Vergleich zu den übrigen Salzen dieser Metalle. Bei den Chloriden kommt nicht nur die Salzsäurewirkung in Frage, sondern es scheint auch freies Chlor in Thätigkeit zu treten, denn Bryk (1860) fand nach der Anwendung von Zinkchlorid in den Schorfmassen gechlorte organische Verbindungen. Wir hätten es in diesem Falle im Kleinen mit einem ähnlichen Vorgange zu thun, wie bei der Chlorirung organischer Substanzen unter der Einwirkung des Phosphorchlorids.

Die Metallchloride, welche in Wasser wenig oder gar nicht löslich sind, z. B. das Silber- und Bleichlorid und das Quecksilberchlorür, verhalten sich dagegen ziemlich indifferent. Aus dem gleichen Grunde sind die Bromide und Jodide wenig wirksam. Doch kann bei den letzteren, z. B. beim Eisenjodür, das Jod an den Applicationsstellen in Freiheit gesetzt werden und Aetzung verursachen.

Das Quecksilberjodid ist trotz seiner Unlöslichkeit in Wasser in bedeutendem Grade ätzend, weil es sich gegen das Eiweiss ähnlich wie das Oxyd verhält (vergl. S. 308).

Auf die Chloride folgen hinsichtlich der Stärke der Aetzwirkung die Nitrate. Da das salpetersaure Silber in Wasser leicht löslich ist, das Chlorsilber dagegen nicht, so ist das erstere das wirksamste Salz dieses Metalls. Eine ähnliche Stellung nimmt das Bleinitrat unter den Bleisalzen ein. Bei den Nitraten des Quecksilbers kommt noch der Umstand in Betracht, dass sie mit grosser Leichtigkeit unter Bildung basischer Salze Salpetersäure abgeben. Sie wirken deshalb nicht weniger ätzend als das Chlorid, nur bleibt die Veränderung mehr auf die Oberfläche beschränkt, weil die mitwirkende Salpetersäure das Eiweiss zum Gerinnen bringt und das tiefere Eindringen des Mittels erschwert.

Den Nitraten schliessen sich in der Reihenfolge der ätzenden Metallsalze die Sulfate an. Das schwefelsaure Zink z. B. ist ein bedeutend schwächeres Aetzmittel als das Chlorid dieses Metalls.

Bei den Salzen mit organischen Säuren ist im Wesentlichen das Metall für die Intensität und Beschaffenheit der Wirkung massgebend. Am besten lässt sich das Verhalten der einzelnen Metalle in dieser Richtung an ihren essigsauren Salzen übersehen. Auf die Acetate des Bleis und Quecksilbers kann unmittelbar das oben (S. 308) Gesagte bezogen werden. Dem entsprechend ist das erstere ein Adstringens, das letztgenannte ein Aetzmittel.

Die **therapeutische Bedeutung der einfachen Metallsalze bei ihrer localen Anwendung** ist nicht nur darin zu suchen, dass man durch die einen die verschiedenen Grade der Aetzung und durch die anderen eine mehr oder weniger starke Adstringirung hervorbringen kann, sondern beruht besonders darauf, dass man diese Wirkungen auch bei Anwendung nur eines Präparats derartig zu combiniren vermag, dass auf eine anfängliche Aetzung, welche Entzündung oder Zerstörung der Gewebe bedingt, eine mehr oder weniger starke Adstringirung folgt. Unter allen Metallsalzen nimmt in letzterer Beziehung das salpetersaure Silber die erste Stelle ein. Es führt zunächst eine intensive Zerstörung herbei, die aber aus den oben (S. 306 u. 307) angegebenen Gründen auf die oberflächlichsten Gewebsschichten beschränkt bleibt. Dann macht sich nach kurzer Zeit die Adstringirung geltend, die zum Theil von dem fest anhaftenden Aetzschorf abhängig ist.

Aehnliche combinirte Wirkungen wie durch das salpetersaure Silber lassen sich auch durch andere Metallsalze hervor-

bringen. Am häufigsten werden für praktische Zwecke die Sulfate des Kupfers und Zinks gebraucht. Bei ihnen tritt die Adstringirung gegenüber der Aetzung, welche hauptsächlich eine entzündliche Reizung setzt, etwas mehr in den Hintergrund, namentlich wohl deshalb, weil keine fest anhaftenden trockenen Aetzschorfe entstehen.

In Bezug auf die therapeutische Bedeutung kann man die als locale Mittel gebräuchlichen Metallpräparate in drei Gruppen eintheilen. Von diesen umfasst die erste die reinen Aetzmittel, die zweite solche Präparate, die zugleich ätzend und adstringirend wirken, und die dritte Gruppe die metallischen Adstringentien mit Einschluss der Thonerdesalze. Indessen hat diese Gruppirung nur ganz im Allgemeinen Geltung, da die Natur der localen Wirkung nicht nur von dem angewendeten Präparat, sondern noch von mancherlei anderen Umständen abhängig ist. Zu diesen gehören die Menge des Mittels und die Concentration seiner Lösungen, die Beschaffenheit der Applicationsstelle, die Zeit der Einwirkung und die Art und Weise der Anwendung. Es lässt sich z. B. ein Ueberschuss des Aetzmittels und ein Theil der Säure durch Abwaschen mit Wasser oder mit einer schwach alkalischen Flüssigkeit mittelst eines Pinsels leicht fortschaffen, und die ätzende Wirkung gegenüber der adstringirenden in beliebigem Masse abschwächen.

Die Doppelverbindungen der Metalle, z. B. der Brechweinstein, wirken nur an solchen Localitäten stärker ätzend, an denen sich, wie im Magen und in den Hautdrüsen, freie Säure findet, durch welche jene in die einfachen Salze umgewandelt werden.

Zu den **reinen Aetzmitteln** gehören die folgenden Metallverbindungen:

1. Quecksilberchlorid. 2. Salpetersaures Quecksilberoxydul, in der als Liquor Belostii bekannten Lösung. 3. Rothes und gelbes Quecksilberoxyd. 4. Quecksilberjodid. 5. Zinkchlorid. 6. Zinnchlorid, $SnCl_4$, früher als Spiritus fumans Libavii berühmt. 7. Antimonchlorür, $SbCl_3$, Butyrum Antimonii. 8. Brechweinstein.

**Aetzung und Adstringirung** verursachen die nachstehenden Salze und Präparate:

1. Eisenchlorid und Eisenoxychlorid. 2. Schwefelsaures Eisen (Oxydul- und Oxydsalz). 3. Schwefelsaures Mangan. 4. Schwefelsaures Kupfer und Zink. 5. Essigsaures Zink. 6. Liquor corrosivus, Aetzflüssigkeit. 7. Cuprum aluminatum. 8. Normal und basisch essigsaures Kupfer. 9. Salpetersaures Silber. 10. Bleinitrat. 11. Jodblei. 12. Aethylschwefelsaures Blei.

**Vorwiegend adstringirend** wirken die folgenden Salze:

1. Kalialaun. 2. Neutrales und basisch essigsaures Blei. 3. Zinkoxyd, in Salben als fettsaures Zink. 4. Basisch salpetersaures Wismuth. 5. Weisser Quecksilberpräcipitat.

Die Anwendung der **Metallsalze als Desinfectionsmittel** im Grossen ist eine beschränkte. Früher wurde dazu das rohe, schwefelsaure Eisenoxydul gebraucht. Es lassen sich durch dasselbe bis zu einem gewissen Grade üble Gerüche faulender Substanzen beseitigen; namentlich wird der Schwefelwasserstoff von dem Metall und das Ammoniak von der Säure gebunden. Eine ausreichende zerstörende Wirkung der Metallsalze auf niedere Organismen darf man nur dann erwarten, wenn sie in grossen Mengen zur Anwendung kommen. Eine Ausnahme bilden die Quecksilberverbindungen, welche direct vergiftend wirken.

**In das Blut und die Gewebe gelangen die Metalle** nur in Form ihrer in alkalisch reagirenden, eiweisshaltigen Flüssigkeiten löslichen Doppelverbindungen, weil diese an den Applicationsstellen nicht fixirt werden. Indessen vollzieht sich der Uebergang von den letzteren in die Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Elementarorgane, z. B. die Nervenzellen, in der Regel nur sehr langsam. Nach der Injection von neutralen Zinndoppelsalzen in das Blut von Kaninchen verhalten sich die Thiere 2—3 Tage lang meist völlig normal; dann erst stellen sich Vergiftungserscheinungen ein, an denen die Thiere am 5. oder 6. Tage zu Grunde gehen. Zu der Zeit, in der die Vergiftungserscheinungen auftreten, lässt sich im Blute kein Zinn mehr nachweisen, wohl aber in den Geweben (T. P. White, 1880). Die Säuren des Arsens dagegen werden im freien Zustande und in Form ihrer Alkalisalze sehr leicht resorbirt und verbreiten sich sehr rasch im Organismus.

Am schwierigsten erfolgt die **Resorption der Metalle vom Magen und Darm aus.** Einzelne werden bei der innerlichen Darreichung fast gar nicht, andere nur in so geringen Mengen in das Blut aufgenommen, dass sie bei dieser Applicationsweise überhaupt keine sicher nachweisbaren allgemeinen Wirkungen hervorbringen, selbst wenn die Einverleibung längere Zeit hindurch fortgesetzt wird. Zu diesen Metallen gehören das Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Cer, das Kupfer, Zink, Silber und das Zinn.

An Kaninchen finden sich selbst nach monatelanger Fütterung mit Mangandoppelsalzen in grossen Mengen des gesam-

melten Harns nur zweifelhafte Spuren des Metalls, während es bei subcutaner Anwendung sehr leicht seinen Weg durch die Nieren nimmt (Kobert, 1883). Aehnlich verhalten sich Eisen und Nickel.

Nur wenn die Metallverbindungen gleich das erste Mal in grösserer Gabe in den Magen gebracht werden und durch Aetzung einen acuten Katarrh des Verdauungskanals verursachen, erfolgt die Resorption des Metalls mit einiger Leichtigkeit und es tritt in reichlichen Mengen im Harn auf. Dagegen geschieht das nicht, wenn solche Gaben bei fortgesetzter Darreichung steigender Quantitäten nur allmälig erreicht werden. Auch die Katarrhe bleiben in diesen Fällen aus. Es handelt sich dabei also um eine Gewöhnung und Immunisirung.

Man hat es hier offenbar mit einer allmälig eintretenden Abstumpfung der Empfänglichkeit der Schleimhaut gegen die Aetzung zu thun.

Diese Verhältnisse haben bisher keine genügende Berücksichtigung gefunden. Deshalb lässt es sich schwer entscheiden, wie weit in den Fällen, in denen die Metalle nach der innerlichen Darreichung im Harn in reichlichen Mengen auftraten, die Resorption von der intacten Schleimhaut stattgefunden hat. Feltz und Ritter (1877) fanden im Harn viel Kupfer, als sie durch das Sulfat oder Acetat dieses Metalls an Hunden Gastroenteritis erzeugten. Hier besteht über den Zusammenhang der Resorption mit der Erkrankung der Schleimhaut kein Zweifel.

Abgesehen vom Arsen sind das Quecksilber und das Blei die einzigen Metalle, welche auch bei ihrer innerlichen Darreichung allgemeine Wirkungen hervorbringen. Das Quecksilber wird selbst bei Anwendung vieler seiner unlöslichen Verbindungen in so erheblichen Mengen resorbirt, dass die Vergiftungserscheinungen zuweilen schon in wenigen Tagen auftreten, und das Metall sich sowohl in den Organen wie auch im Harn findet. Weniger leicht erzeugt das Blei die ihm eigenthümliche Wirkung. Meist erst nach wochen- und monatelanger Zufuhr seiner Verbindungen stellen sich die Erscheinungen ein, die man als chronische Bleivergiftung bezeichnet. Rasch eintretende, nicht auf localer Aetzung beruhende Wirkungen dieses Metalls lassen sich durch die Salze desselben bei keiner Art der localen Application hervorrufen.

Die **Ausscheidung der Metalle aus dem Organismus** erfolgt in Form ihrer Doppelverbindungen mit eiweissartigen und anderen organischen Stoffen der Hauptmasse nach in den Darm. Sie gelangen in den letzteren direct aus der Darmschleimhaut

und werden mit den Faeces entleert. Nach der Einspritzung von Eisen in das Blut wurde dasselbe indess auf der Schleimhaut einer Thiry'schen Darmfistel nicht ausgeschieden (Quincke, 1868). Die Galle enthält nur wenig von dem Metall. Es kann hier ganz fehlen, selbst wenn es gleichzeitig in der Leber gefunden wird. In den Harn geht nur ein kleiner Theil über. Man darf wohl annehmen, dass diese Ausscheidungswege für alle Metalle die gleiche Geltung haben, doch ist das noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

Bei ihrem Uebergang in den Harn verursachen alle Metalle ohne Ausnahme eine Nierenerkrankung, welche darin besteht, dass die Epithelien der gewundenen und auch der geraden Harnkanälchen das Metall aufnehmen, dann allmälig zerfallen und zum Theil als Epithelialschläuche ausgestossen werden, worauf die Kanälchen veröden. Die Glomeruli bleiben anfangs intact; später unterliegen sie analogen Veränderungen.

Aehnliche Nierenentzündungen werden durch zahlreiche ätzend und reizend wirkende Substanzen bei der Ausscheidung mit dem Harn hervorgebracht.

In kleineren Gaben rufen das Quecksilber sowie, nach Versuchen an Kaninchen, das Platin und Silber (Cohnstein, 1892) und wahrscheinlich auch andere Metalle eine Vermehrung der Harnabsonderung hervor, die an Thieren in der Chloralnarkose und nach Durchreissung der Nierennerven ausbleibt (Cohnstein, 1892), was bei der Coffeïndiurese nicht der Fall ist. Wahrscheinlich wirken die Metalle nur auf die Epithelien der Harnkanälchen, während das Coffeïn auch die Glomeruli beeinflusst.

### 1. Gruppe des Arsens und Antimons.

Zu dieser Gruppe gehören die Sauerstoffverbindungen des Arsens und Antimons.

#### a) Die Arsenverbindungen (Arsenik).

Die Wirkungen des Arsens hängen von der arsenigen Säure und der Arsensäure ab. Ob das Dissociationsproduct, von welchem die specifischen Wirkungen bedingt werden, das Metall selbst oder eine Sauerstoffverbindung desselben (AsO) ist, lässt sich mit Sicherheit nicht übersehen. Im letzteren Falle könnten sie als Arsenikwirkungen bezeichnet werden.

Das Kakodyloxyd und die Kakodylsäure, in denen das Arsen an Kohlenstoff gebunden ist, wirken im unveränderten Zustande nicht wie

der Arsenik giftig (Bunsen), sondern in eigenartiger Weise (C. Schmidt und Chomse, 1859). Doch erfahren sie im Organismus wie andere metallorganische Verbindungen vermuthlich unter Auftreten einer jener Oxydationsstufen allmälig eine Zersetzung und erzeugen dann die Arsenikwirkung (Lebahn, 1868; Schulz, 1879).

Die beiden Säuren des Arsens verursachen bei Menschen und Säugethieren heftige Magen- und Darmerscheinungen, die denen einer acuten Gastroenteritis vollkommen gleichen und die man deshalb früher von einer directen Aetzung der Intestinalschleimhaut abgeleitet hat.

Die arsenige Säure, um welche es sich bei solchen Vergiftungen meist handelt, ist in der That ein Aetzmittel und wird als solches noch gegenwärtig in der Chirurgie und speciell in der Zahnheilkunde gebraucht. Aber die Aetzung, die vielleicht bloss von der Säurewirkung abhängt, kommt an allen Applicationsstellen nur sehr langsam zu Stande. Damit steht das rapide Auftreten der Magen- und Darmerscheinungen nicht in Einklang. Diese sind vielmehr auf die durch das Arsen verursachten intensiven Kreislaufsstörungen zu beziehen.

**Bei der acuten Arsenikvergiftung** treten die Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut völlig in den Vordergrund und beginnen mit einer hochgradigen Erweiterung und Hyperämie der Gefässe, in denen sich dabei grosse Mengen von Blut ansammeln. In Folge dessen erfährt der Blutdruck in Versuchen an Thieren eine sehr starke Herabsetzung und gelangt schliesslich auf eine so geringe Höhe, dass von einer ausreichenden Circulation nicht mehr die Rede sein kann (Boehm und Unterberger, 1874).

Neben der Gefässerweiterung bewirkt der Arsenik auch Herzlähmung (Brodie, 1811; Blake, 1839; Sklarek, 1866; Cunze, 1866), besonders leicht an Fröschen, und zwar in derselben Weise wie die Blausäure und das Emetin.

An Säugethieren tritt die Herzlähmung nur bei plötzlicher Aufnahme grösserer Arsenikmengen in das Blut etwas mehr in den Vordergrund. Aber selbst bei weit vorgeschrittener Vergiftung und sehr niederem Blutdruck arbeitet das Herz noch soweit kräftig, dass es bei Aortencompression eine ganz ansehnliche Druckhöhe zu unterhalten vermag (Böhm und Unterberger).

Den Magen- und Darmerscheinungen, welche die wesentlichen directen Symptome der acuten Arsenikvergiftung bilden und in Brechdurchfall mit Leibschmerzen und einfachen und

blutigen Darmentleerungen bestehen, liegen tief greifende Veränderungen der Schleimhaut des Verdauungskanals zu Grunde. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Hyperämien und Blutungen in der Schleimhaut und um eine Degeneration und Abstossung der Darmepithelien (Böhm und Pistorius, 1882).

Beim Menschen sind Hyperämien, Blutungen und Ekchymosen, Schwellung der Peyer'schen und der solitären Drüsen, seröse und croupöse Exsudation und als weitere Folgen Geschwürsbildungen die gewöhnlichen Befunde an der Darmschleimhaut. Aehnliche Veränderungen zeigt die Magenschleimhaut. Auch hat man Adenitis der Magendrüsen wie bei Phosphorvergiftung beobachtet (Grohe und Mosler, 1865).

An Hunden und Katzen ist die Darmschleimhaut mit Pseudomembranen bedeckt, welche aus verfetteten, in hyaline Kugeln umgewandelten oder zu Schläuchen ausgezogenen Darmepithelien, aus Rundzellen und Detritusmassen zusammengesetzt sind. Nach Entfernung dieser Belagmassen erscheint die Schleimhautoberfläche in Folge einer hochgradigen Capillarhyperämie der Zotten tief purpurroth gefärbt.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, dass diese Veränderungen der Darmschleimhaut von der Gefässerweiterung abhängig sind. Man kann annehmen, dass die Hyperämie der Zottencapillaren die Transsudation einer gerinnbaren Flüssigkeit herbeiführt, welche die Epithelien der Zotten ablöst und mit ihnen bei der Gerinnung die Pseudomembranen bildet (Böhm und Pistorius).

Die kleineren arteriellen Gefässe, die den Uebergang zu den Capillaren bilden, scheinen zwar ebenfalls ihren Tonus zu verlieren, jedoch ohne dass die motorischen Nerven der Gefässmuskeln ihre Erregbarkeit einbüssen, denn reflectorische Erregung und directe Halsmarkreizung bringen den Blutdruck wieder in die Höhe, selbst dann noch, wenn die Erstickung ihren drucksteigernden Einfluss bereits verloren hat (Böhm und Pistorius, 1882). Auch die Reizung des Halssympathicus behält ihre Wirkung auf die Ohrgefässe des Kaninchens in allen Stadien der Arsenikvergiftung. Nur bei der directen Splanchnicusreizung gelingt es schliesslich nicht, eine Steigerung des arteriellen Druckes zu erzielen (Böhm und Unterberger, 1874).

Die durch Lähmung der centralen Gefässnervenursprünge, z. B. in der tiefsten Chloralhydratnarkose, herbeigeführte Erweiterung der Darmgefässe hat niemals ähnliche Veränderungen der Schleimhaut im Gefolge, wie die Hyperämie bei der Arsenikvergiftung. Dieser Umstand, sowie die Beschaffenheit der Hyperämie, welche im Wesentlichen die Capillaren betrifft, und das Verhalten der arteriellen Gefässe sprechen für die Annahme, dass der

Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Capillaren vergiftet und dass von dieser Wirkung, die zunächst in einer Erweiterung der arteriellen Capillaren und einer tiefgreifenden Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, alle weiteren Folgen der acuten und chronischen Arsenikvergiftung abhängig sind. Die Vergiftung betrifft alle Capillargebiete des Organismus, tritt aber zunächst nur an den empfindlichen Capillaren der Darmschleimhaut scharf in den Vordergrund.

Die gewöhnliche Arsenikvergiftung verläuft unter den heftigsten Magen- und Darmerscheinungen. In sehr acuten Fällen tritt der Tod an Menschen zuweilen unter Coma, Delirien und eklamptischen Anfällen ein, ohne dass pathologische Befunde und entsprechende Symptome auf eine Affection des Verdauungskanals hinweisen. In solchen Fällen ist die von der hochgradigen Blutdruckerniedrigung abhängige Circulationsstörung als unmittelbare Todesursache anzusehen. Die Insufficienz der Circulation unterdrückt die Functionen des Gehirns und des verlängerten Marks so rasch, dass die Darmerscheinungen nicht Zeit haben sich zu entwickeln, obgleich an Thieren nach der Injection des Giftes in das Blut zuweilen schon 40 Minuten genügen, sie auf ihre volle Höhe zu bringen.

Eine directe Wirkung des Arseniks auf das Centralnervensystem kommt an Menschen und Säugethieren anscheinend nur in den protrahirten Fällen der Vergiftung in Frage, in denen die Lähmungserscheinungen, wie bei der chronischen Form, einen gewissen selbständigen Charakter haben.

Die **chronische Form der Arsenikvergiftung**, die sich nach längere Zeit fortgesetzter Einwirkung kleiner Mengen des Giftes entwickelt, zeichnet sich durch das Auftreten mannigfacher Ernährungsstörungen aus. Auch gesellen sich zu den Magen- und Darmerscheinungen Katarrhe des Rachens und der Conjunctiva.

Unter den Ernährungsstörungen spielen die Verfettungen der Leber, Milz, des Herzmuskels und der Nieren eine hervorragende Rolle. An den letzteren tritt bei Thieren die oben (S. 314) beschriebene Form der Nephritis auf, die in ihren Anfängen mit Vermehrung, später mit Verminderung der Harnsecretion verbunden sein kann. Stark betheiligt ist die Haut mit ihren Anhängen. Sie nimmt eine „kachektische“ Färbung an, erscheint trocken, und es entwickeln sich an ihr Eruptionen und Geschwürsbildungen, die man dem localen Einfluss des verstäubten Arseniks zuschreibt, weil sie bei Hüttenarbeitern vorkommen. Viel wahrscheinlicher ist es indessen, dass auch diese Veränderungen sowie das Ausfallen der Haare und zuweilen auch der Nägel wie die analogen Darmerscheinungen durch Störungen der Capillarthätigkeit bedingt werden.

Die Gehirnsymptome bei der chronischen Arsenikvergiftung bestehen in psychischer Depression, Kopfschmerz, Neuralgien, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen verschiedener Art. Ueber ihre Genese lässt sich nichts Sicheres angeben. Vielleicht sind sie nicht bloss Folgen der allgemeinen Ernährungsstörungen, der Anämie und Abmagerung, sondern hängen ebenfalls von nutritiven, durch die Capillaren vermittelten Vorgängen in den betroffenen Organgebieten ab. Aus den Erscheinungen, welche die bei chronischen sowie nach acuten Arsenikvergiftungen vorkommenden motorischen Lähmungen begleiten, hat man den Schluss gezogen, dass den letzteren eine multiple Neuritis der peripheren Nerven zu Grunde liegt (vergl. Falkenheim, 1888; C. Alexander, 1889; Jolly, 1894).

Aehnlich zu beurtheilen ist das Schwinden des Leberglykogens an Thieren (Saikowsky, 1865).

Den deletären Folgen der chronischen Arsenikvergiftung für den Ernährungszustand des Organismus stehen solche Wirkungen dieses Metalls gegenüber, die unter besonderen Bedingungen **die Ernährungsverhältnisse** in einer gewissen Richtung **günstig beeinflussen.** In dieser Beziehung sind zunächst die Angaben von grossem Interesse, die über die Arsenikesser in Steiermark vorliegen. In diesem Lande nehmen Männer, selten auch Frauen, vom früheren Lebensalter an in allmälig steigenden Dosen Arsenik in der Absicht, sich „gesund und stark" zu erhalten und für die Anstrengungen beim Bergsteigen zu kräftigen. In einem Falle erreichte die in Gegenwart von Dr. Knappe (1861) auf einmal genommene Gabe 0,3 – 0,4 g (Vergl. Roscoe, 1860; Schäfer, 1861; Knapp, 1875). Auch den Hausthieren wird der Arsenik in jenen Gegenden in der gleichen Absicht mit dem Futter gereicht. Pferde sollen davon ein glänzenderes Aussehen und eine grössere Rundung erlangen.

Seit dem Anfang dieses Jahrhunderts liegen auch zahlreiche Untersuchungen über den Einfluss kleiner Arsenikmengen auf Menschen und Thiere vor. Doch beziehen sich die Angaben im Wesentlichen auf das Verhalten der Respirations- und Pulsfrequenz, auf die Beschaffenheit der Herzthätigkeit, der Muskelenergie, des Appetits u. dgl. Im Allgemeinen sollen alle Thätigkeiten, auch die der Drüsen, eine Steigerung erfahren.

Exactere experimentelle Untersuchungen haben bei Arsenikzufuhr eine vermehrte Fettablagerung (Roussin; Gies, 1877) und an jungen Kaninchen und Schweinen eine bedeutende Steigerung des Längen- und Dickenwachsthums der Knochen mit Verringerung der Knochenkörperchen, Verkleinerung der Havers'schen Kanäle und Zunahme der compacten Knochenmasse ergeben (Gies).

Die schädlichen sowohl als die günstigen Folgen des Arsenikgebrauchs deuten auf **Veränderungen der Stoffwechselvorgänge** hin. Worin diese ihrem Wesen nach bestehen, lässt sich nach den bisherigen Untersuchungen nicht mit voller Sicherheit beurtheilen.

An Hühnern und Tauben fanden C. Schmidt und Stürzwage (1859) eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung und an Katzen zugleich eine Abnahme der Harnstoffmenge. In Bezug auf die letztere ergaben Versuche an Menschen und Hunden (Lolliot, 1868) und an Hammeln (Weiske, 1875) das gleiche Resultat. Bei der an Menschen absichtlich hervorgerufenen chronischen Vergiftung war der Harnstoff vermindert, die Harnsäure dagegen vermehrt (Ritter und Vaudrey, 1870).

Bei einem im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Hunde trat keine Zunahme der Harnstoffausscheidung ein (Fokker, 1872). Auch am hungernden Hunde hatten kleine, nicht giftige Gaben arseniger Säure keinen merklichen Einfluss auf den Eiweissumsatz (v. Boeck, 1871). Etwas grössere Mengen arsensauren Natriums, und zwar bis zu 10 mg auf 1 kg Körpergewicht, verursachten dagegen an hungernden Hunden eine vermehrte Stickstoffausscheidung (Gaehtgens und Kossel, 1875). Dabei geht die letztere noch während der fortdauernden Nahrungsentziehung wieder herab, d. h. der verstärkte Eiweisszerfall wird wieder vermindert, wenn die Arsenzufuhr aufhört, zum Beweis dafür, dass diese Stoffwechselveränderung thatsächlich eine Arsenwirkung ist (Gaehtgens, 1876).

Die Körpertemperatur wurde bei Menschen und Thieren unter der Norm gefunden (Vaudrey; Cunze; Lolliot).

Ueberblickt man die Resultate dieser Untersuchungen, so stösst man auch hier, wie bei der Frage über den Einfluss anderer Agentien auf den Stoffwechsel, z. B. des Chinins und der Alkalien, auf Widersprüche, die nicht bloss auf fehlerhafte Methoden und Versuchsbedingungen zurückzuführen, sondern darin zu suchen sind, dass der Arsenik von verschiedenen Seiten her zum Theil in entgegengesetzter Weise die Stoffwechselvorgänge beeinflusst.

Als Grundwirkung des Arseniks ist die Gefässerweiterung anzusehen, die sicherlich nicht bloss auf den Darm beschränkt ist. Wenn eine solche in den Geweben Platz greift, so könnte der vermehrte Blutreichthum derselben, der wahrscheinlich mit Verlangsamung der Circulation verbunden ist, die Ursache des verstärkten Eiweissumsatzes sein. Dagegen darf man annehmen, dass die Congestion des Verdauungskanals, auch wenn sie nicht zu schwereren Erkrankungen der Schleimhäute führt, Functionsstörungen verursacht und an nicht hungernden Versuchsthieren zur Beeinträchtigung der Verdauung und der

Resorption der Nahrungsstoffe Veranlassung giebt, so dass das Material für den Stoffumsatz vermindert, und die Stickstoff- und Kohlensäureausscheidung herabgesetzt wird.

Ausser von einer Gefässerweiterung könnte der vermehrte Eiweissumsatz in den Geweben auch von einer directen Erregung der Stätten des Stoffwechsels durch den Arsenik abhängig sein. Ein vermehrter Eiweisszerfall in dem einen Organ kann mit einem verstärkten Aufbau und einer vermehrten Ablagerung von Gewebsmaterial in einem anderen ursächlich verbunden sein (Miescher-Ruesch, 1880). Vielleicht sind daher die Fettablagerungen bloss Folgen des verstärkten Umsatzes der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile.

Bei der **Anwendung des Arseniks für therapeutische Zwecke** darf seine Wirkung niemals einen bestimmten Grad überschreiten, weil sich anderenfalls, namentlich bei längerem Gebrauch, regelmässig die schlimmen Folgen einer acuten oder chronischen Vergiftung einstellen, wobei vor allem der Magen und Darmkanal geschädigt werden. Aber gerade die Vorgänge bei diesen allein zulässigen Graden der Arsenikwirkung sowie ihre therapeutische Bedeutung sind noch mehrfach in Dunkel gehüllt. Deshalb ist an eine rationelle Indication für die Anwendung dieses Mittels nicht zu denken und seine Beurtheilung geschieht lediglich nach der Methode der subjectiven Schätzung (vergl. S. 10).

Der Arsenik scheint zuerst als Volksmittel gegen Wechselfieber innerliche Anwendung gefunden zu haben. Seit dem 17. Jahrhundert gewann sein Gebrauch bei verschiedenen Krankheiten gegen den lebhaftesten Widerspruch der angesehensten Aerzte, z. B. Stahl's (1715), immer grössere Verbreitung, und gegenwärtig spielt er eine bedeutende Rolle bei der Behandlung zahlreicher chronischer Krankheiten und kann in Bezug auf die letzteren beinahe als modernes Universalmittel betrachtet werden.

Gegen „dyskrasische“ Zustände wird der Arsenik in demselben Sinne wie das Jodkalium gebraucht. Unter den bösartigen Neubildungen sollen besonders die Lymphosarcome gebessert oder sogar geheilt werden. Sehr ausgedehnt ist seine Anwendung gegen Kachexien, z. B. in Folge von Lungenschwindsucht und Diabetes, und gegen verschiedene Formen von Anämie, mit Einschluss der Chlorose. Auch Dyspepsien sucht man durch das Mittel zu beseitigen. Sicher ist, dass durch dasselbe bei vorsichtiger Handhabung nicht selten in entsprechender Weise wie bei Pferden (vergl. S. 318), ein vielleicht auf vermehrter Fettablagerung im Unter-

hautzellgewebe beruhendes, besseres Aussehen der Kranken erzielt wird. Andauernd scheint dieser Erfolg aber nicht zu sein.

Abgesehen von diesen Fällen, in denen der allgemeine Ernährungszustand gebessert werden soll, sind es hauptsächlich einzelne Hautkrankheiten, namentlich Psoriasis, ferner gewisse, der Chininbehandlung widerstehende Formen von Wechselfieber und endlich Neuralgien und Neurosen aller Art, die man wenigstens gelegentlich mit dem Arsenik zu bekämpfen sucht. Selbst bei einer sorgfältigen Sichtung der Angaben bleiben Fälle solcher Krankheiten übrig, in denen eine heilsame Wirkung dieses Mittels nicht in Abrede gestellt werden darf.

In Betreff der Erklärung dieser heilsamen Folgen kann nur im Allgemeinen darauf hingewiesen werden, dass auch hier ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Capillargefässe und der heilsamen Beeinflussung des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge zu suchen ist, wobei in manchen Fällen vielleicht nur einzelne Organgebiete betroffen werden.

In letzterer Hinsicht weist das bei Arsenikgebrauch zuweilen beobachtete Auftreten eines scharlachartigen Exanthems direct darauf hin, dass die Gefässe der Haut in ähnlicher Weise, wenn auch in weit geringerem Masse, eine Erweiterung erfahren, wie die des Darms, und dass in Folge einer äusserlich nicht auffälligen vermehrten Blutzufuhr die Ernährung dieses Organs das eine Mal in günstigem, ein anderes Mal, wie bei der chronischen Vergiftung, in ungünstigem Sinne beeinflusst wird.

Wenn man den Arsenik als Mittel gegen Wechselfieber mit dem Chinin vergleicht, so ergeben sich in negativer Beziehung einzelne interessante Gesichtspunkte. Die Arsenverbindungen sind zunächst nicht in dem Sinne fäulnisswidrige Mittel wie das Chinin. Die arsenige Säure unterdrückt nicht Fäulnissvorgänge, sondern wird bei den letzteren von niederen Organismen zu Arsenwasserstoff reducirt. Dagegen ist sie ein Conservirungsmittel gegen Insekten und Würmer, welche sie mit Leichtigkeit tödtet. Eine Analogie zwischen Arsenik und Chinin könnte darin gefunden werden, dass das letztere in kleineren Gaben gleich dem Arsenik den Stoffwechsel beschleunigt. Indessen handelt es sich dabei anscheinend nur um ähnliche Folgen ganz verschiedener Wirkungen. Auch ist der Arsenik nichts weniger als ein antifebriles Mittel. Wenn er dennoch Wechselfieber heilt, so bestätigt diese Thatsache die schon beim Chinin gezogene Schlussfolgerung, dass die Wirksamkeit einer Substanz in dieser Krankheit in keinem Zusammenhang mit den allgemeinen antifebrilen Eigenschaften derselben steht.

1. **Acidum arsenicosum**, $As_2O_3$, arsenige Säure, richtiger Arsenigsäure-Anhydrid, weisser Arsenik. Porzellanartige oder durchsichtige Stücke; in 15 heissen Wassers langsam löslich. Gaben 0,0005—**0,005!**, täglich 0,01—**0,02!** Als Aetzmittel mit 3—4 Theilen Thierkohle oder mit anderen pulverförmigen Substanzen vermischt (Cosme'sches Pulver) und mit Gummilösung zu einer Paste verarbeitet.

2. **Liquor Kalii arsenicosi**, Fowler'sche Lösung; wässrige, Melissengeist enthaltende Lösung mit 1% arseniger Säure als Kaliumsalz. Gaben 0,05—**0,5!**, täglich 1,0—**2,0!**

b) Die Antimonverbindungen.

Das Antimon gehört mit dem Arsen in eine Gruppe, weil seine Wirkungen, wie sie an Thieren nach der Injection der Doppelsalze, z. B. des Brechweinsteins, in das Blut oder unter die Haut zu Stande kommen, fast genau denen des Arseniks gleichen. Selbst die vermehrte Eiweisszersetzung bei hungernden Hunden fehlt nicht (Gaehtgens, 1876). Der Antimonwasserstoff wirkt beim Einathmen wie andere Antimonverbindungen (Kubeler, 1890), weil er sicherlich im Organismus durch Oxydation in eine Sauerstoffverbindung umgewandelt wird.

Die einfachen Antimonsalze, namentlich das Chlorid, sind starke **Aetzmittel.** Reibt man den Brechweinstein in Form einer Salbe in die äussere Haut ein, so ensteht keine diffuse Entzündung, sondern es bilden sich Pusteln. Dies beruht darauf, dass der Brechweinstein als Doppelsalz wenig ätzend wirkt. Gelangt er aber von der Haut in die Follikel, so wird er, wie bereits im Allgemeinen (S. 311) angegeben, durch den sauren Inhalt der Follikel in ein einfaches, ätzendes Salz übergeführt, welches an letzteren die Pusteln erzeugt. Wendet man statt des Brechweinsteins das Natriumsulfantimoniat oder Schlippe'sche Salz ($Na_3SbS_4 + 9H_2O$) an, so ist die Spitze der Pustel roth gefärbt, weil dieses Salz durch Säuren unter Abscheidung von Fünffachschwefelantimon (Goldschwefel) zersetzt wird (Buchheim und Zimmermann, 1849).

Die **Wirkung des Antimons nach seiner Aufnahme in das Blut,** die wahrscheinlich von einer Sauerstoffverbindung desselben abhängt, betrifft, wie die des Arseniks, in erster Linie die Gefässe und anscheinend ebenfalls speciell die Capillaren.

Bei der Injection von Kalium- oder Natriumbrechweinstein in das Blut oder unter die Haut von Säugethieren geht der Blutdruck in den Arterien, genau wie bei der Arsenikwirkung, in Folge von Gefässerweiterung auf einen sehr geringen Betrag

herab. Dabei verliert die Reizung der Gefässnerven vom Rückenmark aus allmälig allen Einfluss, während das Herz noch kräftig fortarbeitet, so dass durch Aortencompression und durch Digitalin noch ein ansehnlicher Druck in den Arterien hervorgerufen werden kann (Soloweitschyk, 1880).

Beim raschen Verlauf tritt der Tod in Folge der Kreislaufsstörungen unter Convulsionen ein. An Hunden stellen sich ausser Erbrechen heftige Darmerscheinungen mit blutigen Durchfällen ein. Die Schleimhaut des Verdauungskanals ist der Sitz einer hochgradigen Hyperämie und zeigt Ekchymosen und Erweichung des Epithels. Hyperämien und Blutaustretungen finden sich auch in anderen Organen, namentlich nach der Einathmung von Antimonwasserstoff. An Fröschen wird durch das Antimon in erster Linie das Herz gelähmt, zuerst die motorischen Nervenapparate und dann der Herzmuskel, wobei gleichzeitig die Functionen des centralen Nervensystems aufhören. Auf die Skeletmuskeln wirkt das Antimon nur wie eine ermüdende Substanz.

Ein Unterschied zwischen den Wirkungen des Arseniks und der Antimonverbindungen tritt nur bei der Application der letzteren in den Magen schärfer hervor. Sie verursachen bei kleineren Gaben nur Erbrechen, nach grösseren zugleich locale Aetzung. Diese bleibt nach Arsenpräparaten aus, und das Erbrechen combinirt sich mit den bald eintretenden Darmerscheinungen. Obgleich bei Menschen der Harn selbst nach dem Einnehmen von Goldschwefel ($Sb_2S_5$) antimonhaltig wird (M. Solon; Schäfer, 1858), so sind doch Antimonvergiftungen ohne local verursachte gastroenteritische Erscheinungen nicht bekannt.

Der Grund für diese wesentlichste Verschiedenheit in dem Verhalten der beiden Metalle ist lediglich darin zu suchen, dass die Sauerstoffverbindungen des Arsens sehr leicht, die Salze des Antimonoxyds sehr schwer resorbirt werden. Selbst nach der Einspritzung der letzteren in das Blut vergehen bis zum Eintritt der Vergiftungserscheinungen viele Stunden, falls nicht sehr grosse Mengen zur Anwendung kommen. Es vollzieht sich also auch der Uebergang des Antimons aus dem Blute in die Gewebe nur äusserst langsam.

Die kleinsten Mengen Arsen werden von den Applicationsstellen durch Resorption fortgeführt und im Organismus vertheilt, während das Antimon längere Zeit im Magen verweilt. In einem Falle wurden bei einem Patienten nach der Anwendung von 0,12 g Brechweinstein 0,11 g desselben im Erbrochenen wiedergefunden (Radziejewski, 1871). Die Antimonverbindungen erregen im Magen zunächst nur in eigenartiger Weise die Endi-

gungen centripetalleitender Nerven und rufen auf reflectorischem Wege **Erbrechen** hervor. Letzteres entsteht zwar auch sehr leicht nach der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut, z. B. an einem Hunde nach 0,18 g in 10 Minuten (Scheel, 1822); bei Menschen hat man früher diese Applicationsweise sogar angewendet, um durch Erbrechen Fremdkörper aus dem Rachen zu entfernen. Allein dass das Erbrechen auch bei dieser Anwendungsweise nicht durch eine Wirkung der Antimonverbindungen auf Theile des Centralnervensystems bedingt wird, folgt aus der Thatsache, dass bei der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut oder unter die Haut weit grössere Mengen des Mittels erforderlich sind, um Erbrechen hervorzurufen, als bei der Application in den Magen (L. Hermann und seine Schüler, 1872). Auch vergeht bis zum Eintritt des Brechacts im ersteren Falle eine weit längere Zeit als im letzteren. Vom Blute aus muss das Antimon erst auf der Magenschleimhaut ausgeschieden werden, bevor es Erbrechen hervorrufen kann. Das erfordert aber eine gewisse Zeit und die Anwendung grösserer Mengen. Wenn bei dieser Applicationsweise Erbrechen entsteht, so findet sich im Erbrochenen stets auch Antimon, wie es von verschiedenen Seiten in älterer und neuerer Zeit nachgewiesen ist.

Therapeutisch werden die Antimonverbindungen, von ihrer Aetzwirkung abgesehen, nur **als Brechmittel und als Expectorantien** in demselben Sinne wie Apomorphin und Emetin angewendet. Doch ist es bemerkenswerth, dass sie neuerdings wie der Arsenik innerlich auch bei Hautkrankheiten empfohlen werden (Jamieson und Douglas, 1892). Das wichtigste Präparat ist der Brechweinstein. In solchen Fällen, in denen es darauf ankommt, zur Erzielung einer expectorirenden Wirkung einen gelinden Grad von Nausea (vergl. S. 111 und 112) längere Zeit gleichmässig zu unterhalten, ist aber der Goldschwefel vielleicht noch zweckmässiger als der Brechweinstein. Er enthält in geringer Menge Antimonoxyd, welches in der Säure des Magensaftes nur wenig löslich ist. Daher kann die Wirkung einen gewissen gelinden Grad nicht übersteigen. Im Darm findet durch die Einwirkung von Alkalien wahrscheinlich auch eine Bildung von Natriumsulfantimoniat statt.

Wie beim Goldschwefel hängt die Wirkung einer Reihe anderer unlöslicher, jetzt fast in allen Ländern ausser Gebrauch

gekommener Antimonpräparate, z. B. des Mineralkermes und des natürlich vorkommenden Dreifachschwefelantimons (Spiessglanz), von der Gegenwart kleiner Mengen Antimonoxyd ab.

1. **Tartarus stibiatus**, $C_4H_4O_6(SbO)K + \frac{1}{2}H_2O$, Brechweinstein, weinsaures Antimonylkalium; in 17 Wasser löslich. Brechenerregende Gaben 0,1—**0,2!**, täglich bis **0,5!** Als Expectorans: 0,005—0,02, in Lösungen. Der gleichzeitige Gebrauch von stärkeren Säuren und Basen, von Gerbstoffen, Leim und Schwefelmetallen ist zu vermeiden.

2. **Vinum stibiatum**, Brechwein. Brechweinstein 1, Xereswein 250. Als Brechmittel bei Kindern alle 10—15 Minuten einen Theelöffel bis zum Eintritt der Wirkung. Als Expectorans 10—40 Tropfen.

3. Unguentum Tartari stibiati. Brechweinstein 2, Paraffinsalbe 8.

4. **Stibium sulfuratum aurantiacum**, $Sb_2S_5$, Fünffachschwefelantimon, Goldschwefel. Gaben 0,03—0,2, in Pulvern.

5. Stibium sulfuratum nigrum, $Sb_2S_3$, Spiessglanz.

## 2. Gruppe des Quecksilbers.

Das in sauren, neutralen oder alkalischen Flüssigkeiten gelöste Quecksilber ist für jede Art von lebendem Protoplasma, für selbständige Organismen wie für Gewebselemente, ein heftiges Gift. An den Applicationsstellen verursacht es daher ausser der typischen Aetzung (vergl. S. 305 und 306) auch in Form seiner Doppelverbindungen entzündliche Reizung und gangränöses Absterben der Gewebe. Aus dem gleichen Grunde tödtet es niedere Organismen und deren Keime und ist deshalb ein kräftiges Antisepticum und Desinfectionsmittel, das gegenwärtig in Form der Sublimatlösungen die ausgedehnteste Anwendung bei der chirurgischen Wundbehandlung findet. Selbst die widerstandsfähigsten Keime, z. B. die Dauersporen des Milzbrandbacillus, werden schon durch verdünnte Lösungen von Quecksilberchlorid in der Regel allerdings erst nach längerer Einwirkung getödtet und wenige Centigramm des letzteren genügen, um in einem ganzen Liter flüssigen oder anderen Nährmaterials jede Entwickelung niederer Organismen zu unterdrücken. Nur wenn sich in den zu desinficirenden Massen viel Eiweissstoffe, Ammoniak oder andere stickstoffhaltige Substanzen finden, mit denen der Sublimat unlösliche Verbindungen eingeht, ist seine Wirksamkeit eine weit geringere.

Die **Resorption des Quecksilbers** erfolgt in Form seiner löslichen Verbindungen mit eiweissartigen oder anderen stickstoffhaltigen Substanzen. Solche Verbindungen bilden sich an den Applicationsstellen, können aber auch von vorne herein zur An-

wendung kommen, wenn man eine locale Aetzung möglichst zu vermeiden wünscht (vergl. S. 306). Für subcutane Injectionen an Menschen eignen sich alle in alkalischen Flüssigkeiten löslichen Verbindungen des Quecksilberoxyds mit stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, z. B. mit Peptonen (Bamberger) und mit den Amiden oder Amidosäuren der Fettreihe, wie Acetamid, Glykokoll, Asparagin u. dergl. mehr.

Wegen des oben (S. 308) erwähnten eigenartigen Verhaltens des Quecksilberoxyds zu den eiweissartigen Substanzen werden auch ganz unlösliche Verbindungen dieses Metalls zur Resorption gebracht. Zu den wichtigsten derselben gehört der Kalomel, welcher weder im Magen in Sublimat noch im Darmkanal in Quecksilberoxydul umgewandelt, sondern einfach von den Eiweissstoffen, allerdings nur zum kleinsten Theil, gelöst wird (Buchheim und v. Oettingen, 1848). Diese Rolle kann auch das Pepsin übernehmen (Tuson), ohne dass dabei seine Fermentwirkung in Frage kommt. Selbst im Unterhautzellgewebe erfolgt die Lösung des Kalomels, denn in dem Eiter der Abscesse, die nach seiner subcutanen Injection entstehen, findet sich eine gelöste Quecksilberverbindung (R. Bellini, 1873), und im Harn ist das Metall ebenfalls nachzuweisen.

Das Quecksilber bringt die charakteristischen Wirkungen auch dann hervor, wenn es in Form der sog. grauen Salbe in die Haut eingerieben wird.

Die Frage, in welcher Weise von der Haut aus die Aufnahme des Quecksilbers erfolgt, liess sich lange Zeit hindurch nicht mit Sicherheit beantworten. Die Salbe enthält sehr fein vertheiltes metallisches Quecksilber und daneben in der Regel das Oxydul desselben als fettsaures Salz. Es lag daher die Vermuthung nahe, dass nur das letztere durch Vermittelung der Hautfollikel in den Organismus übergeht. Aber dieser Annahme schien die Thatsache zu widersprechen, dass die Quecksilberwirkungen auch nach dem Einreiben der aus chemisch reinem, oxydulfreien Quecksilber dargestellten grauen Salbe auftreten (Overbeck, 1861). Daher behielt die ältere Erklärung dieses Vorganges ihre Geltung, dass die feinen Kügelchen des Metalls durch die Haut in die Gewebe und das Blut eindringen und hier in eine wirksame Verbindung übergeführt werden. Man bemühte sich an Thieren, denen man graue Salbe in die Haut eingerieben hatte, das regulinische Metall im Blute und in den Geweben nachzuweisen. Einzelne Beobachter erhielten dabei ein positives Resultat (Eberhard, 1847; Landerer, 1847; van Hasselt, 1849; Overbeck, 1861), andere ein völlig negatives (v. Bärensprung, 1847; Donders, 1848; Hoffmann, 1854; Rindfleisch, 1870). Aber selbst wenn die

Aufnahme dieser Kügelchen von der Haut aus völlig sicher gestellt wäre, so könnte dennoch die Umwandlung des metallischen Quecksilbers in die wirksame Oxydverbindung nicht im Blute und den Geweben erfolgen, weil hier nicht einmal der Phosphor, geschweige denn das Quecksilber einer Oxydation unterliegt. Die letztere vollzieht sich vielmehr schon an der Oberfläche der Haut durch den Luftsauerstoff unter dem gleichzeitigen Einfluss von Feuchtigkeit und von Fettsäuren der Hautschmiere.. So erklärt es sich, dass aus reinem Quecksilber bereitete, oxydulfreie graue Salbe beim Einreiben in die Haut nicht schwächer wirkt, als fettsaures Quecksilberoxydul in Salbenform, wie sie v. Bärensprung (1856) statt der gewöhnlichen grauen Salbe empfohlen hat.

Die **Wirkungen des Quecksilbers nach seiner Resorption** betreffen in erster Linie den **Verdauungskanal,** insbesondere die Mundhöhle und den Dickdarm, und sind mit der Ausscheidung des Metalls in diesen Organen in Zusammenhang zu bringen. Die Gewebe, insbesondere die Schleimhaut, in denen sich das Quecksilber bei der Ausscheidung gleichsam anhäuft, werden vergiftet und erleiden schliesslich eine Nekrose.

An Thieren lassen sich bei jeder Art der Application von der Aetzung unabhängige acute Darmerscheinungen hervorrufen, welche in Tenesmen, wässrigen oder blutigen, dysenterieartigen Durchfällen bestehen. Bei mehr chronischem Verlauf der Vergiftung finden sich besonders im Dickdarm Hyperämien, hämorrhagische Erosionen und diphtheritische Geschwüre. In Vergiftungsfällen an Menschen sind in der acutesten Form, die immerhin noch einen chronischen Charakter hat, Magenkatarrh, Kolikschmerzen, einfache und blutige Darmentleerungen und dysenterieartige Schleimhautaffectionen vorhanden. Letztere hat man neben den Affectionen der Mundhöhle und der Nieren auch bei den nicht seltenen Vergiftungen infolge der antiseptischen Wundbehandlung mit Quecksilbersublimat auftreten sehen. Alle diese Darmerscheinungen entstehen auch nach der äusserlichen Einreibung der grauen Salbe (Brandis, 1870).

Einfache Stuhlentleerungen und Durchfälle ohne Schleimhautaffectionen stellen sich regelmässig bei der innerlichen Anwendung nicht zu kleiner Gaben von Kalomel und Quecksilberbromür ein. Da wegen der bald eintretenden Durchfälle der Kalomel wieder entleert wird, bevor noch erhebliche Mengen von Quecksilber zur Resorption gelangen, so folgt daraus, dass die Wirkung eine locale ist und wahrscheinlich in einer Erregung der Darmganglien besteht. Jedenfalls bleibt eine stärkere entzündliche

Reizung des Darmkanals aus, und deshalb ist der Kalomel ein vortreffliches Abführmittel, das sich besonders für solche Fälle eignet, in denen wie im Abdominaltyphus der Darm selbst der Sitz der Erkrankung ist. Bei Kinderdurchfällen erwartet man von diesem Mittel ausser der Entleerung des in Zersetzung begriffenen Darminhalts auch eine antiseptische Wirkung. In der That verhindert die Anwesenheit von Kalomel bei der künstlichen Verdauung den Eintritt der Fäulniss, ohne die Wirkung der Verdauungsfermente zu beeinträchtigen (Wassilieff, 1881).

Man hat dem Kalomel einen begünstigenden Einfluss auf die Gallensecretion zugeschrieben. Allerdings rührt die zuweilen beobachtete, eigenthümlich grüne Färbung der „Kalomelstühle" von einem reichlichen Gehalt derselben an Gallenfarbstoff her (Simon; Buchheim und v. Oettingen, 1848). Indessen fand man in Versuchen an Thieren mit temporären und permanenten Gallenfisteln nach der Application von Kalomel nur selten eine Vermehrung oder Beschleunigung der Gallensecretion (Nasse, 1858; Röhrig), in der Regel erfuhr dieselbe vielmehr eine Verminderung (Kölliker und Müller, 1855; Scott; Bennett; Rutherford). Dagegen steigert das Quecksilberchlorid zwar nicht bei subcutaner Injection (Bennett), wohl aber bei der Application in den Magen in bedeutendem Masse die Gallenabsonderung (Literatur vergl. Rutherford, 1879).

Dem Quecksilber eigenthümlich sind die stark in den Vordergrund tretenden Wirkungen auf die Gewebe und Organe der Mundhöhle. Unter allen Erscheinungen der Quecksilberwirkung stellt sich regelmässig bei Menschen, seltener an Thieren Speichelfluss ein, der zuweilen einen hohen Grad erreicht. Er wird wenigstens in einzelnen Fällen durch Atropin unterdrückt, kommt also unter dem Einfluss der Speichelnerven zu Stande. Bei fortschreitendem Gebrauch von Quecksilberpräparaten entwickelt sich an Menschen und Thieren eine Stomatitis mit üblem Geruch aus dem Munde, wobei es namentlich an Menschen leicht zur Verschwärung der Schleimhaut und des Zahnfleisches, zu nekrotischer Zerstörung der Weichtheile und des Kiefers, Ausfallen der Zähne und Schwellung der Speicheldrüsen kommt.

Wie die Schleimhaut der Mundhöhle und des Verdauungskanals ist auch die **äussere Haut** häufig der Sitz merkurieller Affectionen, die in Roseola, Exanthemen und Ekzemen bestehen.

Auch die **Kreislaufsorgane** werden von dem Quecksilber stark afficirt. Bei acuten Vergiftungen erfolgt Sinken des Blutdrucks, das hauptsächlich durch Herzlähmung bedingt wird, die hier weit mehr in den Vordergrund tritt, als bei der Arsenik- und Antimonvergiftung. Ausserdem scheint daran auch Gefässlähmung einen gewissen Antheil zu haben. Aber nur nach der Injection etwas grösserer Mengen der oben genannten Verbindungen des Quecksilberoxyds mit Amidosäuren in das Blut sterben die Thiere unmittelbar an den Folgen der Herzlähmung, die sich auch an Fröschen gut demonstriren lässt (v. Mering, 1880).

Endlich verursacht das Quecksilber bei der chronischen Vergiftung an Menschen, abgesehen von den als Complicationen auftretenden Erkrankungen, eine Reihe von Erscheinungen, welche das **Centralnervensystem** betreffen. Zu diesen gehört vor allen Dingen das Merkurialzittern, der Tremor mercurialis, der sich bis zu krampfartigen Bewegungen in einzelnen Gliedern steigern kann. Sehr eigenartig ist die als Erethismus mercurialis bezeichnete psychische Erregbarkeit, welche oft durch die geringfügigsten Gemüthsbewegungen verstärkt oder hervorgerufen wird und mit Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Herzklopfen verbunden ist. Hierher gehören auch die verbreiteten und die in verschiedenen Theilen des Organismus, z. B. in der Nähe der Gelenke, localisirten Schmerzen.

An Thieren sind diese Gehirnerscheinungen wenig ausgebildet. Doch kommen Zittern und Andeutungen des Erethismus in Form von Schreckhaftigkeit vor, aber durchaus nicht constant, so dass es schwer zu entscheiden ist, ob es sich um primäre, specifische Quecksilberwirkungen oder um die Folgen abnormer nutritiver Vorgänge handelt.

Von den im Vorstehenden skizzirten Quecksilberwirkungen und ihren Folgen lässt sich die **therapeutische Bedeutung** dieses Metalls nicht ableiten, denn abgesehen von der Anwendung des Kalomels als Abführmittel sucht man alle jene Wirkungen, selbst den als eine der ersten Erscheinungen auftretenden Speichelfluss, auf das sorgfältigste zu vermeiden.

Man ist daher gezwungen, auf Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährung zurückzugreifen.

Die hervorragendste Rolle spielt das Quecksilber bei der Behandlung der secundären syphilitischen Localerkrankungen, der Condylome, indurirten Geschwüre, der Haut- und Rachenaffectionen. Ueber den Nutzen und die Zweckmässigkeit dieser

Behandlungsweise sind die Ansichten seit dem 16. Jahrhundert bis auf die Gegenwart zwar getheilt geblieben, doch darf man auf Grund zahlreicher übereinstimmender Angaben annehmen, dass die genannten syphilitischen Affectionen unter dem Gebrauch des Quecksilbers sicherer und rascher schwinden, als bei anderen Behandlungsweisen.

Den Vorgang der Heilung der Syphilis hat man sich wohl so zu denken, dass durch die Wirkungen des Metalls auf die Stoffwechselvorgänge die Localerkrankungen beseitigt, und in Folge dessen die Quellen des syphilitischen Giftes verstopft werden. Dass das letztere von den kleinen Mengen des Metalls, die bei solchen Kuren zur Wirkung gelangen, direct zerstört wird, scheint ausserhalb des Bereiches der Möglichkeit zu liegen.

Das Quecksilber wird ausserdem, hauptsächlich in Form der Einreibungen von grauer Salbe, bei Entzündungen der serösen Häute, der Drüsen und des Unterhautzellgewebes gebraucht. Falls diese Anwendung Heilerfolge aufzuweisen hat, was schwer zu beurtheilen ist, so stehen diese wohl mit der desinficirenden Wirkung im Zusammenhang.

Wenn demnach alle Thatsachen darauf hinweisen, dass die therapeutische Bedeutung des Quecksilbers, abgesehen von der Desinfection, darin zu suchen ist, dass es die Stoffwechselvorgänge im Allgemeinen und die Ernährungsverhältnisse der einzelnen Organe vielleicht in eigenartiger Weise beeinflusst, so ist es doch vorläufig noch nicht möglich, das Wesen dieser **Veränderungen der Ernährung und des Stoffwechsels** zu übersehen, weil uns darüber nur eine geringe Anzahl unzusammenhängender Thatsachen bekannt ist, unter denen ausserdem die Folgezustände von den primären Wirkungen schwer zu trennen sind.

In dieser Beziehung ist die Genese der sogen. Merkurialkachexie, wie sie neben den zahlreichen Localerkrankungen in Form von Anämie, Abmagerung und mancherlei Allgemeinleiden bei der chronischen Quecksilbervergiftung an Menschen vorkommt, noch ganz unklar. Es ist zweifelhaft, ob sie eine selbständige Bedeutung beanspruchen darf oder nur den Localerkrankungen ihren Ursprung verdankt. Auf die zur Erklärung dieser Ernährungsstörungen ausgeführten Blutanalysen ist im Allgemeinen kein grosses Gewicht zu legen.

Eine besondere Beachtung verdient in anderer Beziehung die zuerst an Menschen gemachte und durch Versuche an Thieren bestätigte Beobachtung, dass unter dem Gebrauch kleiner Gaben von Quecksilber das Körpergewicht zunimmt und die Zahl

der rothen Blutkörperchen vermehrt wird (Liègois, 1869; Bennett, 1874; Keyes, 1876; Schlesinger, 1881). Wir haben es also hier mit einem ähnlichen, anscheinend günstigen Einfluss auf die Ernährungsverhältnisse zu thun, wie unter gewissen Bedingungen nach dem Gebrauch kleiner Arsenikmengen (vergl. S. 318).

Ueber das Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluss des Quecksilbers ist wenig bekannt. Bei einem an Syphilis leidenden, im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Manne wurde nach der Einreibung von grauer Salbe bis zum Eintritt des Speichelflusses die Stickstoffausscheidung weder vermehrt noch vermindert gefunden (v. Boeck, 1869). Die Veränderungen der letzteren, die man in Versuchen an Thieren beobachtet hat und die das eine Mal in einer Vermehrung, ein anderes Mal in einer Verminderung der Stickstoffmenge des Harns bestanden, sind als Folgen der Localerkrankungen, namentlich des Darmkanals und der Nieren, der allgemeinen Ernährungsstörungen und der zuweilen vorkommenden fieberhaften Zustände aufzufassen.

Als Folgen der Quecksilberwirkung verdienen noch genannt zu werden Verfettungen in den Organen, die mit einem raschen Schwund des normalen Fettgewebes, auch der Fettzellen des Knochenmarks (Heilborn, 1878), verbunden sind, und der Diabetes, der an Kaninchen und Hunden nach subcutaner Injection von Sublimat meist erst nach einiger Zeit auftritt, zuweilen 4—8 Tage anhält (Saikowsky, 1866) und auch an Menschen beim chronischen Mercurialismus beobachtet ist. Eigenthümlich sind die reichlichen Kalkablagerungen in den geraden Harnkanälchen der Nierenrinde (Saikowsky), die an Menschen und Thieren, insbesondere leicht und rasch bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten auftreten und die man mit einer Entkalkung der Knochen in Zusammenhang gebracht hat (Prevost, 1883). Doch ist die Ursache dieser Ablagerungen, die vielleicht aus Quecksilbercalcium-Albuminaten bestehen, noch nicht klar gestellt. Der Kalkgehalt des Blutes ist bei der Quecksilbervergiftung nicht vermehrt (Königer, 1888; F. Klemperer, 1889), die Kalkausscheidung im Harn wurde meist unverändert oder vermindert (Königer, 1888; F. Klemperer, 1889; Binet, 1891) und nur zuweilen gesteigert gefunden (Jablonowski, 1884; G. Hoppe-Seyler, 1891).

Ein eingehendes Studium hat die Vertheilung des resorbirten Quecksilbers in den Organen und seine Ausscheidung aus dem Organis-

mus erfahren und bildet ein unerschöpfliches Thema der Bearbeitung seitens der Syphilispraktiker. Die Ausscheidung erfolgt zum Theil mit dem Harn, hauptsächlich aber wohl durch die Darmschleimhaut mit dem Koth, hält längere Zeit nach der letzten Aufnahme an und ist grossen Unregelmässigkeiten unterworfen. Das meiste Quecksilber findet sich in der Leber und in den Nieren, nächstdem in der Wandung des Dickdarms (E. Ludwig und Zillner, 1889 und 1890; E. Ludwig und Ullmann, 1892 und 1893). Der Gebrauch von Jodkalium scheint nach neueren Untersuchungen auf die Ausscheidung keinen Einfluss zu haben (Vajda und Paschkis).

Die Auswahl der einzelnen Quecksilberpräparate zur Erzielung einer „constitutionellen" Wirkung für therapeutische Zwecke richtet sich im Wesentlichen nach der gewünschten Applicationsweise. Der Kalomel dient für den innerlichen Gebrauch. Er bleibt aber längere Zeit im Verdauungskanal liegen und erzeugt daher leicht Durchfälle und andere Magen- und Darmerscheinungen. Für die Anwendung in Form der subcutanen Injectionen eignen sich die oben (S. 326) erwähnten Amid-, Amido- und Peptonverbindungen des Quecksilberoxyds, die aus dem Sublimat durch Vermischen seiner Lösung mit den entsprechenden stickstoffhaltigen Verbindungen und Neutralisiren der Flüssigkeit mit Natriumcarbonat hergestellt werden können. Doch kann selbst durch solche Verbindungen wegen der Vergiftung der Gewebe (vergl. S. 325) eine locale Wirkung nicht vermieden werden. An Thieren entsteht nach der Einspritzung von Sublimat unter die Haut die oben (S. 314) genannte Form der Nierenentzündung, und im Harn erscheint Eiweiss (Saikowsky). Bei der subcutanen Injection der Quecksilberverbindungen an Menschen ist daher auf die Möglichkeit der Entstehung von Nierenerkrankungen Rücksicht zu nehmen.

Dem früher (S. 305) Gesagten entsprechend wirken die metallorganischen Verbindungen des Quecksilbers in selbständiger Weise. Das basische Quecksilberdiäthyl verursacht zunächst nur eine Lähmung des Centralnervensystems, dann treten in Folge der allmäligen Zersetzung der Verbindung die gewöhnlichen Quecksilberwirkungen hinzu, und schliesslich hat man es mit diesen allein zu thun (Hepp, 1887). Nach kleineren Gaben bleiben die Quecksilberdiäthylwirkungen aus und dann tritt unvermittelt mit unberechenbarer Intensität die Quecksilbervergiftung ein. Deshalb ist das Präparat für praktische Zwecke unbrauchbar. Auch in dem Kaliumquecksilberhyposulfit ist das Quecksilber nicht als Metall-Jon, sondern in Form der quecksilberunterschwefligen Säure enthalten, die aber im Organismus der Warmblüter sehr rasch unter Abspaltung von Quecksilber zersetzt wird und in Folge dessen ebenso giftig wie der Sublimat ist (Dreser, 1893).

Die graue Salbe wird für die Schmierkuren benutzt, welche in solchen Fällen angezeigt sind, in denen man Störungen des Verdauungskanals soweit wie möglich zu vermeiden wünscht und die subcutane Application wegen der Nierenaffection fürchtet. Der Ersatz der grauen Salbe durch eine Lösung von ölsaurem Quecksilber in Oel oder Salbenmasse ist nicht zweckmässig, weil durch dieses Präparat leicht Hautentzündungen verursacht werden, während bei der frisch bereiteten grauen Salbe die Bildung des ätzenden fettsauren Quecksilbers an der Haut (vergl. S. 327) nur allmälig erfolgt, so dass seine Menge hier immer eine beschränkte bleibt und eine Aetzung vermieden wird. Die neuerdings versuchte subcutane Injection von Kalomel und anderen unlöslichen Quecksilberverbindungen ist ganz irrationell.

Eine ausgedehnte Anwendung findet seit dem Jahre 1886 der Kalomel als Diureticum bei Wassersuchten und ist namentlich bei solchen wirksam, die von Störungen der Herzthätigkeit abhängen. Dieser Umstand sowie die bereits erwähnte Thatsache, dass die Vermehrung der Harnabsonderung an Kaninchen in der Chloralnarkose und nach Durchreissung der Nierennerven ausbleibt (vergl. S. 314) und niemals die Höhe erreicht wie nach Coffeïn (Cohnstein, 1892), könnten die Annahme gerechtfertigt erscheinen lassen, dass die Diurese von einer Einwirkung des Oxydulquecksilbers auf die Circulationsorgane abhängig ist. Indessen erscheint es wahrscheinlicher, dass es sich um eine directe Wirkung auf die Nierenepithelien und zwar vorzugsweise der geraden Kanälchen der Rinde handelt, in welchen auch die Kalkablagerungen auftreten.

Die übrigen der nachstehenden Präparate eignen sich bloss für die locale Anwendung, insbesondere als Aetzmittel.

1. Hydrargyrum, Quecksilber; dient zur Herstellung der grauen Salbe.

2. **Unguentum Hydrargyri cinereum**, graue Quecksilbersalbe. Schweineschmalz 13, Hammeltalg 7, Quecksilber 10.

3. **Hydrargyrum chloratum**, HgCl, Quecksilberchlorür, Kalomel. Durch Sublimation hergestellte Stücke. In Wasser ganz unlöslich. Gaben als Abführmittel 0,1—0,5, bei Kindern 0,01—0,02, täglich 2—3mal, in Pulvern. Der gleichzeitige Gebrauch von Alkalien oder von Brom- und Jodkalium ist zu vermeiden.

4. Hydrargyrum chloratum vapore paratum. Durch schnelles Erkalten des Kalomeldampfes gewonnenes Pulver.

5. **Hydrargyrum bichloratum**, $HgCl_2$, Quecksilberchlorid, Sublimat. In 16 Wasser, 3 Weingeist und 4 Aether löslich. Gaben 0,005—**0,02!**, täglich bis **0,1!** Die Pastilli Hydrargyri bichlorati bestehen aus gleichen Theilen Sublimat und Kochsalz.

6. **Hydrargyrum bijodatum**, Quecksilberjodid; durch Fällung von $HgCl_2$ mit KJ. In Wasser kaum, in 130 Weingeist löslich. Gaben **0,02!**, täglich bis **0,1!**

7. **Hydrargyrum cyanatum**, Quecksilbercyanid. In 6 Wasser und 6,8 Weingeist löslich. Gaben **0,02!**, täglich bis **0,1!**

8. **Hydrargyrum oxydatum**, rothes Quecksilberoxyd. Rothes Pulver. Gaben **0,02!**, täglich bis **0,1!**

9. **Hydrargyrum oxydatum via humida paratum**, gelbes Quecksilberoxyd; durch Fällen von Quecksilberchlorid mit Natronlauge dargestellt. Gaben **0,02!**, täglich bis **0,1!**

10. **Unguentum Hydrargyri rubrum**, rothe Quecksilbersalbe. Rothes Quecksilberoxyd 1, Paraffinsalbe 9.

11. **Hydrargyrum praecipitatum album**, weisses Quecksilberpräcipitat. Gemenge der Amido- ($NH_2HgCl$) und Diamidoverbindung ($(NH_3)_2HgCl_2$); weisses, in Wasser unlösliches Pulver.

12. **Unguentum Hydrargyri album**, weisse Quecksilbersalbe. Weisses Quecksilberpräcipitat 1, Paraffinsalbe 9.

### 3. Gruppe des Eisens.

Wegen seines Vorkommens im Hämoglobin der rothen Blutkörperchen spielt das **Eisen in physiologischer Hinsicht** eine grosse Rolle und nimmt deshalb auch als Arzneimittel unter allen übrigen schweren Metallen eine Sonderstellung ein. In seinem pharmakologischen Verhalten zeigt es dagegen mit mehreren der letzteren die grösste Uebereinstimmung.

Doch nicht nur auf der blutbildenden Eigenschaft des Eisens scheint seine physiologische Bedeutung zu beruhen. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, dass für die Ernährungsvorgänge in den Geweben die Gegenwart von Eisen in denselben unentbehrlich ist. Für einzelne pflanzliche Organismen ist dies mit Sicherheit erwiesen. Mais- und Eichelkeimlinge wachsen in eisenfreier Nährlösung nur so lange, als der in den Samen aufgespeicherte Eisenvorrath reicht (Knop, 1869). Ein geringer Zusatz eines Eisensalzes zu der Nährlösung ist für das Gedeihen von Aspergillus niger sehr förderlich (Raulin, 1869), während ein völliger Ausschluss des Metalls von dem Nährboden das Wachsthum dieses Pilzes gänzlich verhindert (Molisch, 1892). Dabei hat das Eisen mit dem Chlorophyll nichts zu thun, weil es in demselben gar nicht vorkommt.

Nach der Injection seiner neutral oder schwach alkalisch reagirenden Doppelverbindungen in das Blut oder unter die Haut bringt es in Gaben, die an Hunden 20—50 mg Eisen pro kg Körpergewicht entsprechen, eine tödtliche **Vergiftung** hervor (vergl. H. Meyer und Williams, 1880). Zuerst treten Erbrechen und einfache oder blutige Durchfälle auf, und es stellen sich Störungen der willkürlichen Bewegungen ein, die von einer Läh-

mung des Centralnervensystems abhängig sind. Den Darmerscheinungen geht starkes Sinken des Blutdrucks voraus, so dass sie wahrscheinlich die gleiche Genese haben, wie jene bei der Arsenik- und Antimonvergiftung. Unter zunehmender Schwäche gehen die Thiere schliesslich an allgemeiner Lähmung zu Grunde. Bei langsamem Verlauf einer solchen Vergiftung entwickelt sich ausserdem parenchymatöse Nephritis. Wie nach anderen Mitteln, welche einige Zeit vor dem Tode die Circulation unter starker Erniedrigung des Blutdrucks beeinträchtigen, ist auch bei der Eisenvergiftung die Menge der Blutkohlensäure zuletzt auf einen äusserst geringen Betrag herabgesetzt. — Alle diese Wirkungen und ihre Folgen bleiben vollständig aus, wenn das Eisen in beliebiger Form jedoch nicht in übermässigen Mengen statt in das Blut oder unter die Haut in den Magen gebracht wird. Ein Hund von 2,5 kg Körpergewicht, welcher nach eingetretener Gewöhnung (vergl. S. 313) 5 Wochen lang täglich 0,68 g Eisen in Form des weinsauren Natriumdoppelsalzes in den Magen erhielt, blieb bis auf eine geringe Darmreizung die ganze Zeit hindurch vollständig gesund. Nur wenn von vorne herein sehr grosse Gaben auf einmal gegeben werden, erfolgt durch Aetzung eine Magen- und Darmentzündung, und jetzt wird das Metall auch resorbirt und findet sich hernach in vermehrter Menge im Harn (Kobert, 1883).

Das Ausbleiben einer allgemeinen Vergiftung nach der Zufuhr nicht zu grosser Mengen von Eisenverbindungen in den Magen ist nur so zu deuten, dass **die Resorption dieses Metalls** vom Verdauungskanal nicht oder wenigstens nicht in so grossen Mengen erfolgt, wie sie erforderlich sind, um eine allgemeine Vergiftung herbeizuführen. Bei der subcutanen Einspritzung stellen sich an Hunden die ersten Vergiftungserscheinungen schon nach Gaben von 1—2 mg Eisen pro kg Körpergewicht ein (Jacobj, 1887). Von der gesunden Magen- und Darmschleimhaut werden in kurzer Zeit niemals Eisenmengen resorbirt, die diesen kleinen subcutan applicirten Gaben entsprechen.

In früherer Zeit hat man wiederholt auch an Menschen nach dem Einnehmen von Eisenpräparaten den Uebergang von Eisen in den Harn durch Schwefelammonium und Ferrocyankalium constatirt. In diesen Fällen ist die Resorption offenbar in Folge einer Aetzung der Schleimhaut des Verdauungskanals erfolgt, denn in anderen Fällen trat bei vorsichtiger Anwendung an Menschen und Thieren kein durch jene Reagentien direct nach-

weisbares Eisen im Harn auf (Becquerel, 1843; Jhering, 1852; Buchheim und Jablonowski, 1858; Hamburger, 1876).

Die Schwierigkeiten und Fehlerquellen, mit denen man es bei den Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung dieses Metalls zu thun hat, sind wegen des Eisengehalts der Gewebe und des Blutes ungewöhnlich grosse. Daher ist man zuweilen zu ganz unmöglichen Resultaten gelangt. So z. B. nahm in einem Versuche von Forster (1873) ein Hund mit salzarmen Fleischrückständen während 38 Tagen 0,93 g Eisen auf. In den Faeces von dieser Zeit wurden zusammen 3,59 g Eisen gefunden, also 2,66 g mehr als mit dem Futter zugeführt war, was der Berechnung nach doppelt so viel ausmacht, als in der gesammten Blutmenge des Thieres von 25 kg Körpergewicht enthalten sein konnte. Meist hat man es ausserdem nur mit sehr kleinen Mengen des Metalls zu thun, weil grössere Mengen sich wegen der Giftigkeit bei subcutaner Injection nicht anwenden lassen. In den sämmtlichen, mittelst Durchspülung der Gefässe vom Blut befreiten Organen einer jungen Katze fand Zaleski (1887) zusammen 5,7 mg Eisen, in denen einer anderen gleichaltrigen, die 56 mg Eisen subcutan erhalten hatte, 6,2 mg Eisen, oder auf die gleichen Gewichtsmengen der Organe wie bei der normalen Katze berechnet, 5,5 mg Eisen.

Die bisherigen Untersuchungen haben zunächst soviel mit Sicherheit ergeben, dass nach vorsichtiger Einverleibung von Eisenpräparaten in den Magen nur äusserst geringe Mengen in den Harn übergehen. Bei einer Chlorotischen, welche täglich 0,2 g schwefelsaures Eisenoxydul erhielt, änderte sich der Eisengehalt des Harns nicht nachweisbar (Hamburger, 1876). Von 441 mg Eisen, die ein Hund im Verlauf von 9 Tagen in Form von Ferrosulfat mit der Nahrung aufnahm, fanden sich 12,0 mg im Harn, 413,4 mg in den Faeces und 15,6 mg konnten nicht nachgewiesen werden. In einem anderen ganz ähnlichen, 8 Tage dauernden Versuche gingen von 444,8 mg Eisen 9,6 mg in den Harn über, 12,5 mg entzogen sich dem Nachweis und den Rest enthielten die Faeces. Es waren also täglich nur 1—2 mg Eisen mehr in den Harn übergegangen als bei reiner Fleischnahrung; im Ganzen nicht mehr als 2—3% der zugeführten Menge (Hamburger, 1878 und 1880).

Die Thatsache, dass vom Verdauungskanal aus sehr wenig Eisen in den Harn übergeht, spricht an sich nicht ohne Weiteres gegen die Resorption desselben, denn das in das Blut gelangte Eisen kann wieder zurück in den Darm ausgeschieden sein. Die Angaben über diesen Weg der Ausscheidung sind zwar sehr schwankende, indem der Eisengehalt der Galle nach der Einverleibung von Eisensalzen von den einen vermehrt

(Buchheim und Mayer, 1850), von den anderen unverändert gefunden wurde (Hamburger, 1878; Jacobj, 1888) und das Secret einer Thiry'schen Darmfistel sich weder bei der Einspritzung von Eisensalzen in das Blut noch bei der innerlichen Darreichung derselben durch Schwefelammonium schwarzgrün färbte (Quincke, 1868). Dennoch finden sich nach der Injection von Eisen in das Blut reichliche Mengen davon in den Faeces wieder (Buchheim und Mayer, 1850). Dass im Darm unter solchen Bedingungen Schwefeleisen auftritt, ist eine von verschiedenen Seiten constatirte Thatsache. Dazu kommt, dass auch von dem subcutan injicirten Eisen nur 2—5% in den Harn übergehen (Jacobj, 1887). Ausserdem spricht für die Ausscheidung in den Magen und Darmkanal das analoge Verhalten des Mangans, welches an Kaninchen in dem Inhalt und den Wandungen dieser Organe in ansehnlichen Mengen enthalten ist, wenn es direct in das Blut oder unter die Haut gespritzt wird. Wenn dagegen unter Vermeidung jeglicher Aetzung die Manganverbindung innerlich gegeben wurde, so liessen sich in der gut abgespülten Magen- und Darmwand kaum Spuren des Metalls nachweisen, während die übrigen Organe völlig manganfrei waren (J. Cahn, 1884). Für das Eisen lässt sich wohl das gleiche Verhalten annehmen. Es liegt sogar die Vermuthung nahe, dass in den oben angeführten Versuchen von Hamburger an Hunden selbst die geringe Menge des aus dem Darm verschwundenen, also wohl resorbirten Eisens nicht aus dem zugeführten Sulfat, sondern aus der Nahrung stammt. So erklärt es sich, dass von 15 g Manganoxydul, die ein Kaninchen im Laufe von 3 Monaten in Form der Doppelverbindung erhalten hatte, im Ganzen kaum nachweisbare Spuren in den Harn übergegangen waren (Kobert, 1883), während sich hier in dem Versuch von Hamburger von dem zugeführten Eisen täglich bestimmbare Mengen fanden.

Auf Grund der vorstehend mitgetheilten Thatsachen kann man es als sicher ansehen, dass selbst eine reichliche Einverleibung der gewöhnlichen Eisenpräparate keine erhebliche Steigerung der Aufnahme in das Blut veranlasst, falls nicht Aetzung der Magenschleimhaut eintritt. Man darf daher nach der arzneilichen Anwendung dieser Präparate auch keine besonderen, ausserhalb der physiologischen Grenzen liegenden Wirkungen dieses Metalls weder auf das Gefäss- und Nervensystem noch auch auf den Stoffwechsel erwarten.

Die beobachteten oder angegebenen Veränderungen des letzteren, welche in einer vermehrten Harnstoff- oder Stickstoffausscheidung bestehen sollen, (Pokrowski, 1861; Rabuteau, 1876), sind daher auf alle anderen Ursachen zurückzuführen, nur nicht auf eine allgemeine Eisenwirkung. Aehnlich verhält es sich mit der beim Eisengebrauch gefürchteten „Aufregung des Gefässsystems" und der zuweilen, wie nach dem Missbrauch von Säuren, eintretenden Neigung zu Blutungen. Die Annahme, dass diesen Erscheinungen unter anderem eine Steigerung des Blutdrucks zu Grunde liegt, ist eine völlig willkürliche.

Dagegen können die localen Veränderungen, welche die Eisenverbindungen in Folge einer gelinden Aetzung und Adstringirung an der Magenschleimhaut hervorrufen, indirect auch einen erheblichen Einfluss auf die Ernährung ausüben, indem sie je nach der Stärke und Dauer der Einwirkung das eine Mal die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge beeinträchtigen und die allgemeine Ernährung stören, das andere Mal in ihren kurz dauernden gelinden Graden zur Besserung bestehender Leiden der Magenschleimhaut beitragen und dadurch, wie es von jeher von verschiedenen Seiten betont ist, auch für die Ernährung nützlich werden.

Eine eigentliche Eisenwirkung kommt daher nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen in therapeutischer Beziehung nicht in Betracht.

Die **Anwendung des Eisens** bleibt daher auf solche Fälle beschränkt, in denen eine Verarmung des Organismus an diesem Metall entweder als Ursache oder als Folge krankhafter Zustände angesehen werden kann. Es handelt sich um den Ersatz eines wichtigen Körperbestandtheils.

Unter normalen Verhältnissen wird dem Organismus mit der gewöhnlichen Nahrung weit mehr Eisen zugeführt, als derselbe unter allen Umständen auch bei gesteigerter Blutbildung nach Blutverlusten und während des raschen Wachsthums im jugendlichen Alter braucht. Bei einem Kinde wurde von dem mit der Milch aufgenommenen Eisen kaum die Hälfte für den Körper verwendet (Hösslin, 1882). Ein erwachsener Mensch enthält in seinem ganzen Körper etwa 3 g Eisen, während ihm täglich mit der Nahrung 0,06—0,09 g (Boussingault), also ein sehr beträchtlicher Theil jener Menge zugeführt wird. Daher erholt sich ein im Uebrigen gesunder Mensch auch nach den stärksten nicht tödtlichen Blutverlusten ohne jeden Eisengebrauch, wenn nur die Ernährung eine ausreichende ist.

Wenn aber die letztere durch Verdauungsstörungen oder durch eine mangelhafte Beschaffenheit der Nahrung beeinträchtigt ist und auch die Resorption des mit den Nahrungsmitteln zuge-

führten Eisens eine Einschränkung, sein Verbrauch dagegen durch krankhafte Vorgänge eine Steigerung erfährt, so treten leicht Eisenhunger und seine Folgen: Blutarmuth, allgemeine schlechte Ernährung, nervöse Reizbarkeit und andere Zustände ein. Unter den Krankheiten, welche im Wesentlichen auf Eisenmangel zurückgeführt werden, steht die Chlorose oben an, bei welcher die Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen oder die Abnahme des Hämoglobingehalts derselben nicht bloss eine Theilerscheinung allgemeiner Ernährungsstörungen ist, sondern eine gewisse selbständige Bedeutung zu haben scheint. Seit den epochemachenden Blutanalysen von Andral und Gavaret ist es durch eine ganze Reihe von Untersuchungen sicher gestellt, dass in der Chlorose bei zweckmässiger Diät nach Eisengebrauch die Menge der rothen Blutkörperchen und des Blutfarbstoffs zunimmt. Indessen bedarf es in den regelrechten Fällen dieser Krankheit kaum solcher Analysen, um diese Thatsache zu constatiren, denn das Gleiche beweisen die sich röthenden Wangen in dem vorher wachsbleichen Gesichte chlorotischer Mädchen, wenn diese bei jener Behandlung geheilt werden.

In solchen Fällen von Eisenarmuth ist aber von dem Gebrauch der gewöhnlichen Eisenpräparate eine sichere Versorgung des Organismus mit dem nöthigen Eisen nicht zu erwarten, weil die Resorption derselben von der gesunden Magen- und Darmschleimhaut entweder gar nicht oder doch nur spurenweise erfolgt. Allerdings kann der längere Zeit fortgesetzte Gebrauch insbesondere grösserer Gaben solcher Präparate in Folge der Aetzung der Schleimhaut eine Resorption ermöglichen (vergl. S. 313) und in Bezug auf die Blutbildung bis zu einem gewissen Grade ein günstiges Resultat herbeiführen. Aber auch dieser an sich schon unsichere Erfolg wird dadurch sehr wesentlich eingeschränkt, ja häufig sogar ganz aufgehoben und in das Gegentheil gewendet, dass die Aetzung zu Verdauungsstörungen führt, welche die ohnehin darniederliegende Ernährung noch mehr beeinträchtigen.

Die Eisenverbindung dagegen, welche einen Bestandtheil unserer Nahrungsmittel bildet, wird verhältnissmässig leicht resorbirt. Es kommt daher bei der therapeutischen oder diätetischen Versorgung des Organismus mit Eisen darauf an, letzteres in derselben Form anzuwenden, in der es in den Nahrungsmitteln enthalten ist. Bunge (1884)

zeigte, dass in diesen eine Eisenverbindung vorkommt, in der das Metall in einer Art „organischer Bindung" mit nucleoalbuminartigen Stoffen vereinigt ist. Bunge stellte diese 0,29 % Eisen enthaltende Verbindung aus dem Dotter der Hühnereier durch Pepsinverdauung dar und nannte sie Hämatogen, weil sie bei der Bebrütung der Eier unzweifelhaft die blutbildende Eisenverbindung ist.

Die Körperorgane, namentlich reichlich die Leber, enthalten einen ähnlichen eisenhaltigen Bestandtheil, das **Ferratin,** in welchem das Eisen mit Globulin- oder Albuminsäure „organisch" verbunden ist und welches sich von den salzartigen Albuminaten durch sein Verhalten bei der Electrolyse und gegen Schwefelammonium unterscheidet. Das Ferratin, welches durchschnittlich 6 % Eisen enthält, ist die Eisenverbindung, welche wir mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, welche dann theilweise zur Resorption gelangt, zunächst in verschiedenen Organen abgelagert und dann nach Bedarf zur Blutbildung verbraucht wird. Es verschwindet fast vollständig aus der Leber, wenn man Hunde nach wiederholten Blutentziehungen längere Zeit bei eisenarmer Nahrung hält.

Aus den Organen, besonders aus der Leber, lässt sich das Ferratin zwar leicht gewinnen, aber wegen der geringen Ausbeute nicht ausreichend praktisch verwerthen. Dagegen kann es von derselben Beschaffenheit wie das natürliche in unbeschränkten Mengen aus Eiweiss und Eisen künstlich dargestellt und statt der gewöhnlich gebräuchlichen Eisenpräparate bei Chlorose und in anämischen Zuständen als Arzneimittel angewendet werden. Die Vortheile, welche es gegenüber den Präparaten mit nicht organisch gebundenem Eisen, also auch gegenüber den gewöhnlichen Albuminaten, bietet, bestehen in seiner Bedeutung als fertiger Reservestoff, seiner Resorbirbarkeit und gänzlichen Unschädlichkeit für die Verdauungsorgane, für die es unter Umständen sogar nützlich werden kann, indem es einerseits mässig adstringirend wirkt, ohne eine Aetzung zu verursachen, und andererseits im Darm den schädlichen Schwefelwasserstoff bindet, durch den es bei Gegenwart von Alkalien allmälig zersetzt wird, was sich an der Dunkelfärbung der Faeces durch Schwefeleisen erkennen lässt. Es muss daher ein Ueberschuss von Ferratin gegeben werden, damit ein genügender Theil für die Resorption unzersetzt übrig bleibt.

Nach der Resorption vom Magen- und Darmkanal findet sich das Ferratin in verschiedenen Organen, am reichlichsten jedoch in der Milz

und im Knochenmark, also in den blutbildenden Organen, und hier vorzugsweise in den Leukocythen; dagegen sind die Nieren ganz frei davon (De Filippi, 1894).

Aber auch zur Verstärkung des Eisengehalts der Nahrungsmittel kann das Ferratin mit Vortheil in solchen Fällen dienen, in denen eine wenig befriedigende Ernährung und Blutbildung bei sonst anscheinend gesunden Personen es zweckmässig erscheinen lassen, die Versorgung des Organismus mit dieser physiologischen Eisenverbindung nicht bloss dem Zufall anheim zu geben, sondern sie, wie die mit anderen Nährstoffen, methodisch durchzuführen. Die theilweise Zersetzung des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Ferratins durch den Schwefelwasserstoff im Darm und durch die Magen- und Pankreasverdauung kann ohne andere Veranlassung Eisenmangel und die entsprechenden Krankheitszustände verursachen. Besonders leicht kann eine unzureichende Aufnahme von Eisen bei Kindern eintreten. Die Milch enthält in einem Liter höchstens 0,003 g Eisen, von welcher Menge kaum die Hälfte zur Resorption gelangt. Dennoch genügt diese stetige geringe Zufuhr, um unter normalen Verhältnissen selbst den Bedarf des rasch wachsenden Säuglings zu decken, weil derselbe einen schon vor der Geburt in seinen Organen aufgespeicherten Eisenvorrath besitzt (Bunge, 1892). Ist dieser aber einmal in Folge eines zufälligen stärkeren Consums erschöpft, erleidet ausserdem die Aufnahme der geringen Menge aus der Milch durch die schon erwähnten Umstände eine Störung, so muss unfehlbar Eisenmangel eintreten.

An Thieren kann man experimentell die Folgen des Eisenhungers nachweisen. Ein kräftiger, lebhafter Hund, welcher nach einem mässigen Aderlass fünf Monate lang nur reine Milch als Nahrung erhielt, kam dabei allmälig so herunter, dass er die Milch nicht mehr zu sich nehmen wollte, stark an Körpergewicht verlor, beim Gehen hin- und herschwankte und schliesslich dem Verenden nahe war. Als aber der Milch täglich 1 g Ferratin zugesetzt wurde, frass der Hund dieselbe mit grossem Appetit und erholte sich binnen 14 Tagen unter Zunahme des Körpergewichts derartig, dass er so kräftig und lebhaft wurde, wie vor Beginn des Versuchs.

Bei der Anwendung des Ferratins an Kranken hat sich, abgesehen von der Beseitigung chlorotischer und anämischer Zustände, als regelmässige Folge der günstigen Wirkungen des Mittels auf die Verdauungsorgane eine auffällige Besserung des Appetits ergeben, gerade so wie bei dem eben erwähnten

Hunde. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht bloss um eine allgemeine, sondern auch um eine eigenartige Wirkung des Ferratins auf die Verdauungsorgane.

Das Eisenchlorid dient als ein energisches blutstillendes Mittel bei oberflächlichen Blutungen, bei denen eine Unterbindung der Gefässe nicht ausführbar ist. Es verdankt diese Anwendung seiner Eigenschaft, frisches, nicht defibrinirtes Blut mit Leichtigkeit zum Gerinnen zu bringen, wobei die Säure und das Metalloxyd gleichzeitig mitwirken. Man muss aber nicht glauben, weil es Magenblutungen zu stillen vermag, mit demselben auch Blutungen im unteren Theil des Darms mit Erfolg behandeln zu können; denn dahin gelangt es gar nicht, sondern wird schon vorher in Eisenoxydalbuminat und Schwefeleisen umgewandelt, die selbstverständlich in dieser Beziehung ganz unwirksam sind. In früherer Zeit hat man der Application des Eisenchlorids in den Magen sogar einen Einfluss auf die Blutungen innerer Organe, z. B. des Uterus, zugeschrieben.

### a. Unorganische Eisensalze und metallisches Eisen.

1. **Liquor ferri sesquichlorati**, Eisenchloridlösung; mit 10 % Eisen = 19 % $FeCl_3$.

2. Ferrum sesquichloratum, Eisenchlorid; gelbe krystallinische, zerfliessliche Masse.

3. Liquor ferri oxychlorati, Eisenoxychloridlösung. Eisenoxydhydrat in wenig Salzsäure gelöst, 3,5 % Eisen enthaltend; basischer als das Eisenchlorid.

4. Tinctura Ferri chlorati aetherea. Eisenchloridlösung 1, Aether 2, Weingeist 7; enthält 1 % Eisen.

5. Ammonium chloratum ferratum, Eisensalmiak; rothgelbes, 2,5 % Eisen enthaltendes Pulver.

6. Liquor Ferri jodati. Eisenjodürlösung; enthält 50 % Eisenjodür.

7. Syrupus Ferri jodati, eisenjodürhaltiger Zuckersyrup; enthält 5 % Eisenjodür.

8. Ferrum sulfuricum, Ferrosulfat, schwefelsaures Eisenoxydul; in 1,8 Wasser löslich. Mit dem gleichen Theil Natriumcarbonat zur Herstellung der Blaud'schen Pillen. Gaben 0,05—0,2.

9. Ferrum sulfuricum siccum, entwässertes Ferrosulfat.

10. Ferrum sulfuricum crudum, Eisenvitriol. Desinfectionsmittel (vergl. S. 312).

11. Ferrum pulveratum, gepulvertes Eisen. Gaben 0,1—0,5.

12. Ferrum reductum, reducirtes Eisen. Gaben 0,05—0,3. Das feinvertheilte metallische Eisen ist im sauren Magensaft theilweise löslich und wirkt deshalb wie die Eisensalze.

## b. Eisensalze mit organischen Säuren.

13. **Ferrum lacticum**, Ferrolactat, milchsaures Eisenoxydul. Grünlichweisse Krusten, in 38 Wasser löslich. Gaben 0,05—0,3.

14. **Ferrum citricum oxydatum**, Eisencitrat. Rubinrothe Blättchen. Gaben 0,1—0,3.

15. Liquor Ferri acetici, Ferriacetatlösung. Aus Eisenchlorid durch Ammoniak gefälltes Eisenoxyd in Essigsäure gelöst; etwa 5% Eisen enthaltend. Gaben 5—20 Tropfen.

16. Tinctura Ferri acetici aetherea. Eisenacetatlösung 8, Weingeist 1, Essigäther 1; mit 4% Eisen. Gaben 10—25 Tropfen.

17. Extractum Ferri pomatum, Eisenextract. Aus gepulvertem Eisen und saueren Aepfeln durch Abpressen der Flüssigkeit und Eindampfen hergestellt. Gaben 0,2—0,5.

18. Tinctura Ferri pomata, Eisentinctur. Eisenextract 1, Zimmtwasser 9, filtrirt. Gaben 20—50 Tropfen.

## c. Eisensaccharate.

19. Ferrum oxydatum saccharatum, Eisenzucker. Aus Eisenchlorid mit Hilfe von Natriumcarbonat und Natronlauge dargestellt; enthält 3% Eisen. Gaben 1,5—3,0.

20. Syrupus Ferri oxydati, Eisenzucker-Syrup. Eisenzucker, Wasser und Syrup zu je 1 Theil. Gaben theelöffelweise.

21. Ferrum carbonicum saccharatum. Ferrocarbonatzucker. Aus Ferrosulfat und Natriumcarbonat; mit 10% Eisen. Gaben 0,5—1,5

22. Pilulae Ferri carbonici, Eisenpillen. Aus Eisencarbonat, Zucker, Honig und Eibischwurzel. Gaben 3—6 Stück täglich.

## d. Eisenalbuminsäure.

*23. **Ferratinum**, Ferratin, Eisenalbuminsäure. In Wasser unlösliches, in Alkalien leicht lösliches, braunes Pulver. Die ammoniakalische Lösung soll auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Schwefelammoniumlösung nicht sofort eine dunkle Färbung annehmen, sondern erst nach 3—5 Minuten. Gaben 0,5—1,0, 2—3 Mal täglich; ohne jeden Zusatz in Pulverform.

*24. **Natrium ferratinicum**, Natrium-Ferratin; in Wasser lösliche Natriumverbindung des Ferratins. Rothbraunes Pulver. Eignet sich besonders als Zusatz zur Milch. Gaben 0,5, 2—3 Mal täglich; bei Kindern 0,1—0,5.

## e. Eisenalbuminat.

25. Liquor Ferri albuminati, Eisenalbuminatlösung. Bräunliche, stark alkalisch reagirende Flüssigkeit; 0,4% Eisen enthaltend. Gaben 10,0—15,0.

Hinsichtlich des **Mangans** lässt sich in therapeutischer Beziehung nur anführen, dass es gegen verschiedene, namentlich „dyskrasische“ Krankheiten versucht worden ist. Es wirkt vom Unterhautzellgewebe aus sehr giftig, indem es insbesondere Nieren-

entzündung verursacht, wird aber vom Magen und Darmkanal kaum in Spuren resorbirt (vergl. Eisen).

### 4. Gruppe des Silbers.

Die Silberverbindungen sind bei ihrer Anwendung in der Therapie lediglich als **local wirkende Mittel** zu betrachten, obgleich sie in nicht ätzender Form, z. B. als Lösungen von Chlorsilber in unterschwefligsaurem Natrium, unter die Haut oder in das Blut gebracht sehr giftig sind.

Das salpetersaure Silber verursacht, wie oben (S. 310) bereits auseinandergesetzt ist, zunächst eine heftige, aber oberflächliche Aetzung und Zerstörung der Gewebe, auf die eine ebenso starke Adstringirung folgt. Die Indicationen für seine Anwendung ergeben sich auf Grund dieses Verhaltens von selbst. Das Mittel ist in allen Fällen am Platze, in denen bei oberflächlichen, chronischen Entzündungen die Gewebe bereits soweit verändert sind, dass eine Restitution derselben nicht mehr möglich erscheint. Hier kommt es darauf an, die kranken Theile durch Zerstörung zu entfernen und in den noch lebensfähigen Geweben die Ernährungsvorgänge entweder durch die Reizung anzuregen oder durch die Adstringirung zu mässigen.

Nach den Untersuchungen von Bogoslowski (1869), Ball (1865), Rouget (1873), Curci (1875), Jacobi (1877) und Gaethgens (1890) scheint die Wirkung **nach der Einführung in das Blut** vorwiegend in einer Lähmung des Centralnervensystems zu bestehen, von der in erster Linie die hintere Körperhälfte betroffen wird, so dass die Thiere die Hinterbeine nachschleppen (Ball). Auffallend ist das Auftreten einer profusen Secretion der Bronchialschleimhaut (Orfila; Ball; Rouget), besonders an Katzen (Gaehtgens, 1890). Die Thiere gehen, zuweilen unter Convulsionen, an Insufficienz der Athmung zu Grunde. Lösungen von Chlorsilber in Natriumhyposulfit in das Blut injicirt tödten bei einer Gabe von 0,02 Silber Kaninchen in wenigen Minuten. Aber schon nach 0,01 g Silber tritt Dyspnoe auf und die Respiration kommt durch Lähmung der Innervationscentren zum Stillstand (Gaehtgens, 1890). Der Blutdruck wird erst gesteigert und dann herabgesetzt in Folge einer anfänglichen Erregung und darauf folgenden Lähmung der centralen Ursprünge der Gefässnerven (Gaehtgens, 1890). An Fröschen stellen sich vor der allgemeinen Lähmung Krämpfe ein, es treten Muskel-

zuckungen auf, und das Herz kommt in Diastole zum Stillstand (Curci).

Dass die **Silberverbindungen auch aus dem Magen- und Darmkanal** wenigstens in kleinen Mengen **resorbirt** werden, beweisen die an Menschen nach längerem Gebrauch von Silbernitrat vielfach beobachteten und auch an Thieren unter ähnlichen Bedingungen experimentell erzeugten Ablagerungen von fein vertheiltem metallischen Silber in der Haut und in zahlreichen inneren Organen. In Folge dessen zeigen diese Theile die unter dem Namen Argyrie bekannte dunkle Färbung.

An der Haut finden sich die Silberkörnchen in der oberen Schicht des Coriums (Frommann, 1859; Riemer, 1875), in den Schweissdrüsen und den glatten Muskelfasern (Riemer). An Thieren, und zwar speciell an Ratten (Huet, 1873) und an Hunden (Ball und Charcot), bleibt die Hautfärbung aus.

Im Darmkanal ist das Metall in dem Gewebe der Schleimhaut, besonders aber in den Zotten des Dünndarms abgelagert. Die Epithelien sind allenthalben, auch an der Haut, völlig frei. Unter den übrigen Organen zeichnen sich die folgenden Theile durch reichliche Ablagerungen aus: die Mesenterialdrüsen, die Plexus chlorioïdei des Gehirns (Frommann, Riemer), die Gelenkzotten (Riemer), an Ratten der Duodenaltheil des Mesenteriums (Huet), die Intima der Aorta (Riemer), die Leber und die Nieren. In der Leber durchsetzen reichliche Silberausscheidungen die Wandungen der feineren Pfortaderäste und der kleinen Lebervenen (Frommann), die Umgebung der Gallengänge und Arterien, sowie auch die Grundsubstanz des Bindegewebes zwischen den Acini (Riemer). In den Nieren sind die Glomeruli der hauptsächlichste Sitz der Ablagerungen, auch an Ratten. Doch fehlen sie auch in den Pyramiden und besonders an den Papillen nicht und sind hier an und zwischen den Wandungen der geraden Harnkanälchen eingebettet (Frommann, Riemer, Huet). In der Substanz des Gehirns und Rückenmarks fand sich keine Silberablagerung (Riemer). Bei der Injection von Silberlösungen in das Blut hat man auch eine Schwarzfärbung der Leukocythen beobachtet (Kobert und Samojloff, 1893).

Die Resorption des Silbers vom Magen aus erfolgt jedenfalls nur sehr langsam. Silberwirkungen, die bei dieser Applicationsweise entstehen, sind an Menschen nicht bekannt. Auch zwei Ratten, die länger als ein Jahr täglich 5—6 mg Silbernitrat erhielten, zeigten keinerlei Störungen ihres Befindens, und die Nieren keine Zeichen von Nephritis (Huet). Dagegen traten an Kaninchen nach längere Zeit fortgesetzter Fütterung mit kleineren Mengen von unterschwefligsaurem Silbernatrium und von Silberpepton Lähmungserscheinungen an den hinteren Extre-

mitäten auf (Bogoslowski). Bei der Anwendung des salpetersauren Silbers unter ähnlichen Bedingungen gingen die Kaninchen unter Abmagerung zu Grunde, und neben Verfettungen in verschiedenen Organen fanden sich in den Nieren die oben (S. 314) erwähnten nekrotischen Veränderungen (v. Rózsahegzi, 1878).

Ueber das Auftreten von Silber im Harn nach innerlichem Gebrauch desselben sind die Angaben getheilt. Abgesehen von einigen älteren positiven Resultaten wollen in neuerer Zeit Mayençon und Bergeret es auf elektrolytischem Wege nachgewiesen haben. Jacobi dagegen konnte das Metall im Harn von Kaninchen selbst nach längere Zeit fortgesetzter subcutaner Application nicht finden.

Der Grund der geringen Wirksamkeit der Silberverbindungen bei arzneilichem Gebrauch oder bei Fütterung an Thieren ist hauptsächlich darin zu suchen, dass das Metall sehr bald nach dem Durchgang durch die Wandungen des Verdauungskanals zum grossen Theil reducirt und dann abgelagert wird (Jacobi).

Wenn man an Menschen nach dem **innerlichen Gebrauch des salpetersauren Silbers** niemals andere als locale Veränderungen beobachtet hat, so darf man von vorne herein auch keine therapeutischen Erfolge erwarten, welche von einer Wirkung auf das Nervensystem abhängen. Die Erfahrung in der Praxis scheint diese Schlussfolgerung vollkommen zu bestätigen.

Man gebraucht das Silber wohl noch gegenwärtig in verschiedenen Nervenkrankheiten, insbesondere bei Epilepsie und progressiver Rückenmarksparalyse, früher häufig auch bei Veitstanz, Manie und Hysterie. Dieser Gebrauch stammt nach Libavius aus den Zeiten der Kaballah, in denen man annahm, dass sich das Silber zum Morbus cerebri lunaticus wie die Luna zum Cerebrum verhalte (Kramer).

Dieses Nervenmittel hat im Laufe der Zeiten wechselnde Schicksale durchzumachen gehabt. Während es von einzelnen Aerzten auf das wärmste empfohlen wurde, verwarfen es andere ebenso entschieden; zeitweilig gerieth es sogar ganz in Vergessenheit, um dann später wieder aufzutauchen. Gegenwärtig ist sein Gebrauch als Nervenmittel in Abnahme begriffen, wird aber voraussichtlich, wie es bisher immer geschehen ist, nach einiger Zeit wieder zunehmen.

Ein Theil des nicht resorbirten Silbers wird schon in der Magen- und Darmwand reducirt und auf der Schleimhaut unmittelbar unter der Epithelialschicht in Form schwarzer Körnchen abgelagert. In dieser Weise entsteht eine ausgebreitete Argyrose des Verdauungskanals (Jacobi, 1878). Es kann wohl die Frage aufgeworfen werden, ob eine derartige „Versilberung“

des Darms irgend eine Bedeutung in therapeutischer Beziehung hat. Das salpetersaure Silber, welches in so ausgezeichneter Weise zugleich ätzend und adstringirend wirkt (vergl. S. 310 u. 344), findet nicht nur bei Magen-, sondern auch bei chronischen Darmkatarrhen mit gutem Erfolg eine ausgedehnte Anwendung. Es ist schwer anzunehmen, dass das Nitrat im unveränderten Zustande in den Darm gelangt und hier eine eigentliche Adstringirung bewirkt, weil es schon im Magen in ein Albuminat oder in Chlorsilber übergeführt werden muss. Indessen lässt sich die Frage nach der Bedeutung einer solchen Versilberung vorläufig noch nicht entscheiden.

1. **Argentum nitricum**, Silbernitrat, Höllenstein; in Stäbchenform. Löslich in 0,6 Wasser und 10 Weingeist. Gaben 0,005—**0,03!**, täglich bis **0,2!**

2. **Argentum nitricum cum Kalio nitrico**, Lapis mitigatus. Silbernitrat 1, Kaliumnitrat 2, zusammengeschmolzen und in Stäbchenform gegossen.

---

Da das **Gold** aus seinen Verbindungen noch leichter reducirt wird als das Silber, so ist von dem nachstehenden Präparat bei der innerlichen Anwendung keinerlei allgemeine Wirkung zu erwarten. Auch als locales Mittel ist es ohne Bedeutung.

Auro-Natrium chloratum, Natriumgoldchlorid; 30 % Gold enthaltend. Gaben **0,05!**, täglich bis **0,2!**

### 5. Gruppe des Kupfers und Zinks.

Die pharmakologische Zusammengehörigkeit des Kupfers und Zinks ergiebt sich nicht nur aus dem gleichartigen Verhalten ihrer leicht löslichen Salze an den Applicationsstellen, sondern beruht vor allen Dingen auf den ähnlichen Wirkungen, die sie nach der Injection ihrer nicht ätzenden Doppelverbindungen in das Blut oder unter die Haut hervorbringen.

Diese Wirkungen bestehen in Lähmung der Muskeln des Skelets und des Herzens und führen an Warmblütern durch Stillstand des letzteren zum Tode (vergl. Harnack, 1874).

Ob das Zink ausserdem eine directe Wirkung auf das Centralnervensystem ausübt, ist vorläufig noch unentschieden. Die einzigen Erscheinungen, die auf eine solche Wirkung hindeuten, sind Unruhe, Schreckhaftigkeit, Sucht zum Nagen. Sie treten auch bei längere Zeit fortgesetzter Fütterung verschiedener Säugethierarten mit Zinkoxyd neben Erbrechen und Durchfällen auf und sind von Zuckungen in den Gliedern und zuweilen von Krämpfen begleitet (Michaelis, 1851).

Eigentliche chronische Kupfer- und Zinkvergiftungen an Menschen sind nicht bekannt. Auch experimentell vermochte man eine Kupferwirkung weder in Selbstversuchen an Menschen (Galippe, 1877) noch an Thieren hervorzurufen. An letzteren fielen Fütterungsversuche mit Kupfersalzen meist völlig negativ aus (Daletzki und Pelikan, 1857; Galippe; Burcq und Ducom, 1877). Nach grösseren innerlichen Gaben des Acetats und anderer Salze des Kupfers mit Fettsäuren gingen die Thiere unter Respirationsstörungen an Herzlähmung zu Grunde (Falck und Neebe, 1857), vermuthlich weil in diesen Fällen eine Aetzung der Schleimhäute des Verdauungskanals die Resorption begünstigt hatte (vergl. S. 313). Nach der subcutanen Injection von Kupferacetat an Kaninchen entstand Nierenentzündung, und es fand sich Eiweiss im Harn (Koeck, 1873). Diese Veränderungen traten auch an zwei Schafen auf, welche monatelang täglich 1—2 g Kupfersulfat innerlich erhalten hatten und schliesslich unter Darmerscheinungen an allgemeiner Schwäche zu Grunde gegangen waren (Ellenberger u. Hofmeister, 1883). Feltz u. Ritter (1877) fanden im Harn viel Kupfer, als sie durch das Sulfat oder Acetat dieses Metalls an Hunden Gastroenteritis erzeugten. Hier besteht über den Zusammenhang der Resorption mit der Erkrankung der Schleimhaut kein Zweifel.

Die durch das Verfahren der Kupferung schön grün gefärbten Gemüse- und Obstconserven enthalten in 1 kg 0,01—0,27 g Kupfer, meist 0,03—0,10 g Kupfer an Eiweissstoffe oder an Chlorophyll und seine Zersetzungsproducte gebunden (Tschirch, 1893). Vergiftungen rufen diese Kupfermengen nicht hervor; ob sie überhaupt auf die Dauer gesundheitsschädlich werden können, ist zweifelhaft.

Die Zinkverbindungen werden in ähnlichen Fällen wie das Silber gegen Nervenkrankheiten, besonders bei Epilepsie und neuralgischen Leiden, gebraucht. Obgleich nach den Versuchen an Thieren die Möglichkeit einer Wirkung dieses Metalls auf das Nervensystem selbst nach innerlicher Darreichung nicht ohne Weiteres in Abrede gestellt werden darf, so fehlt es doch sowohl an einer rationellen als auch an einer ausreichenden empirischen Grundlage für eine derartige Anwendung.

Der fortdauernde Widerspruch der Meinungen über den Nutzen des Zinks in den genannten Krankheiten und der Mangel einer kritischen Untersuchung gestatten es vorläufig nicht, zu einer erfahrungsgemässen, von der subjectiven Ueberzeugung freien Beurtheilung der Sachlage zu gelangen. Bei weiteren therapeutischen Versuchen wird es vor

allen Dingen darauf ankommen, durch eine geeignete Applicationsweise eine sichere Resorption des Zinks zu erzielen. Doch ist dabei die Gefahr im Auge zu behalten, dass, z. B. nach der subcutanen Injection der nicht ätzenden Doppelverbindungen, Nierenentzündung entstehen könnte.

Die Kupfer- und Zinksalze rufen in derselben Weise wie die Antimonverbindungen (S. 324) Erbrechen hervor. Eine ausgedehnte praktische Anwendung findet in dieser Richtung nur das Kupfersulfat. Wenn das letztere in den Magen gelangt, so tritt das Erbrechen früher ein als die Aetzung und bewirkt zugleich die Entleerung des Salzes. Man darf daher grössere, den Erfolg sichernde Gaben anwenden, ohne befürchten zu müssen, dass eine schädliche Aetzung entsteht. Da ausserdem bei intacter Schleimhaut von der Resorption abhängige, unerwünschte Wirkungen nicht in Frage kommen, so wird das Kupfersulfat seinen Platz als Brechmittel neben dem Apomorphin behaupten.

Als Expectorans eignet sich dieses Salz dagegen nicht, weil durch dasselbe die ohnehin kurz dauernde Nausea und die übrigen zu ihr gehörenden Erscheinungen (vergl. S. 111 u. 112) ohne darauf folgendes Erbrechen nicht leicht hervorzurufen sind.

Verschiedene Verbindungen der beiden Metalle finden eine ausgedehnte Anwendung als locale Mittel. Das Zinkoxyd ist in Form einer Fettsalbe, in der es in geringer Menge an Fettsäuren gebunden vorkommt, ein gelindes Adstringens. Zweckmässiger wäre voraussichtlich ölsaures Zink mit Fett vermischt.

Das Zinkchlorid ist ein reines Aetzmittel (vergl. S. 309 u. 311) und bildet einen weichen Aetzschorf. Es eignet sich für chirurgische Zwecke daher in solchen Fällen, in denen ein fester Aetzschorf vermieden werden soll, welcher das tiefere Eindringen des Mittels verhindert und die Wirkung auf die Oberfläche beschränkt (vergl. S. 306). Auch bei der Anwendung der zerstörenden Aetzmittel zur Desinfection von Wunden darf eine scharfe Abgrenzung der Wirkung durch einen festen Schorf nicht eintreten, weil unter dem letzteren leicht Infectionsstoffe zurückbleiben könnten. Daher eignet sich das Zinkchlorid unter allen Metallsalzen am besten in derartigen Fällen als Desinfectionsmittel.

Die Sulfate der beiden Metalle dienen bei solchen äusserlichen Erkrankungen, in denen man zugleich eine oberflächliche zerstörende Aetzung und eine vorübergehende Reizung und dann eine Adstringirung hervorzubringen wünscht (vergl. S. 311).

1. Zincum oxydatum, Zinkoxyd. Gaben 0,05—0,3, täglich bis 2,0, in Pulvern.

2. Zincum oxydatum crudum, rohes Zinkoxyd.

3. **Unguentum Zinci**, Zinksalbe. Rohes Zinkoxyd 1, Schweineschmalz 9.

4. Zincum aceticum, Zinkacetat; in 2,7 Wasser und 36 Weingeist löslich. Gaben 0,03—0,1, täglich bis 0,3, in Lösungen.

5. **Zincum sulfuricum**, Zinksulfat, $ZnSO_4 + 7H_2O$; in 0,6 Wasser löslich.

6. **Zincum chloratum**, Zinkchlorid. Zerfliessliches Pulver. Als Aetzmittel wird es mit dem gleichen Theile Stärkemehl vermischt (Canquoin's Paste).

7. **Cuprum sulfuricum**, Kupfersulfat, $CuSO_4 + 3H_2O$; in 3,5 Wasser löslich. Gaben als Brechmittel 1,0 in 30 Wasser alle 5 Minuten 1 Theelöffel.

8. Cuprum sulfuricum crudum, Kupfervitriol. Kann als Desinfectionsmittel gebraucht werden (vergl. S. 312).

9. Cuprum aluminatum. Geschmolzenes Gemenge von Alaun, Kupfersulfat und Kaliumnitrat.

### 6. Gruppe des Bleis.

Die **Wirkungen des Bleis nach seiner Resorption**, die in der acutesten Form nur mit Hilfe der metallorganischen Verbindungen sicher hervorgerufen werden können (vergl. Harnack, 1878), betreffen den Darm, die Muskeln und das centrale Nervensystem.

An Fröschen werden die Muskeln durch das Blei in einen Zustand versetzt, in welchem sie bei andauernder Arbeitsleistung rasch ermüden, ohne eine Abnahme der Erregbarkeit zu zeigen. Allmälig geht auch die letztere verloren, und der Muskel stirbt in den stärksten Graden der Wirkung völlig ab und fällt dann einer nur mässigen Todtenstarre anheim. Schon vorher gelangt das Herz in Folge der Lähmung seines Muskels zum Stillstand.

An Kaninchen tritt ebenfalls die Muskellähmung in den Vordergrund und erstreckt sich auch auf das Herz. Die Thiere gehen an den Folgen dieser Wirkung zu Grunde. An Katzen stellen sich bei langsamer Vergiftung Lähmungserscheinungen ein, die vielleicht von einer Muskelaffection abhängen. An Hunden ist von der letzteren nichts nachzuweisen.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, dass die Bleilähmung beim Menschen als eine directe Bleiwirkung aufzufassen ist, nur tritt zu der anfänglichen einfachen Giftwirkung allmälig die Entartung der Muskeln hinzu. Die Erregbarkeit der

letzteren für den unterbrochenen Inductionsstrom erlischt oder ist wenigstens vermindert, während sie für den constanten Strom und für mechanische Reize erhalten bleibt oder sogar zunimmt. Die Anschauung, dass die Bleilähmung von einer „primären Rückenmarksaffection" abhänge, steht weder mit den pharmakologischen Thatsachen noch mit den Sectionsbefunden bei Menschen in Einklang. An Kaninchen, welche nach täglicher, innerlicher Verabreichung von 4 g Bleisulfat innerhalb 3—4 Wochen zu Grunde gegangen waren, fand sich das Blei am überwiegendsten und constantesten in den Muskeln, während es im Centralnervensystem fast nie oder nur spurenweise anzutreffen war (Gusserow, 1861).

Die Gehirnerscheinungen lassen sich experimentell leicht an Hunden hervorrufen. Es sind eigenthümliche, choreaartige, bis zu förmlichen Convulsionen sich steigernde Bewegungen, die ohne Beeinträchtigung der Sensibilität und des Bewusstseins auftreten. Die Thiere gehen schliesslich an den Folgen einer Lähmung der motorischen Gebiete des Centralnervensystems zu Grunde. Die genannten Erregungssymptome werden auch an Katzen und Tauben beobachtet. Ein Theil der Erscheinungen, welche die Encephalopathia saturnina bei Menschen bilden, darunter die epileptiformen, mit Coma gepaarten Krämpfe, sind unzweifelhaft directe Bleiwirkungen, während ein anderer Theil derselben, namentlich die psychischen Exaltations- und Depressionszustände, der Kopfschmerz und die Amaurose, ähnlich wie die Symptome der chronischen Alkoholvergiftung als Folgen einer längere Zeit anhaltenden primären Wirkung aufzufassen sind.

Die Arthralgia saturnina, welche an Menschen eine häufige Erkrankungsform bei der chronischen Bleivergiftung bildet, ist an Thieren nicht beobachtet worden. Heftige Schmerzen in den Gelenken und den zunächst liegenden Muskeln, sowie krampfhafte Contractionen der letzteren, welche an den Extremitäten häufig die Flexoren, am Rumpf die Extensoren des Rückens, am Thorax alle Muskeln befallen, sind die Symptome der Arthralgie, über deren Genese sich nichts Sicheres angeben lässt.

Durch die acute Bleiwirkung auf den Darm werden an Hunden und Katzen verstärkte peristaltische Bewegungen und krampfartige Contractionen des Darmrohres mit heftigen Kolikschmerzen, an Kaninchen bloss einfache Durchfälle hervorgerufen. Da der Darm durch Atropin wieder in Ruhe versetzt wird, so

hängen die Contractionen von einer Erregung der motorischen Darmganglien ab.

Bei der Bleikolik, welche an Menschen die häufigste Krankheitsform der chronischen Bleivergiftung ist, spielen die anfallsweise auftretenden Darmcontractionen die Hauptrolle. Indessen scheinen auch in anderen Unterleibsorganen direct von der Bleiwirkung abhängige krampfhafte Zustände vorzukommen. An benachbarten Organen können letztere auf reflectorischem Wege entstehen. Die Beschaffenheit des Pulses, welcher verlangsamt, voll und hart ist, hängt anscheinend von der durch die Compression der Darmgefässe bedingten Anhäufung des Blutes in den übrigen Organen ab.

Alle Bleipräparate, auch die in Wasser ganz unlöslichen, wie das schwefelsaure Blei, verursachen an Menschen und Thieren bei der Application in den Magen oder unter die Haut die chronische Vergiftung.

Die **Resorption des Bleis** erfolgt vom Verdauungskanal aus zwar langsam, aber in ziemlich bedeutenden Quantitäten (Annuschat, 1877). Die Ausscheidung findet mit dem Harn und wohl auch in den Darm statt. Die Galle enthält das Metall nur bei reichlicher Zufuhr, obgleich es sich auch im entgegengesetzten Falle in der Leber findet (Annuschat). An Kaninchen lässt es sich schon am anderen Tage im Harn nachweisen, wenn es in einer Gabe von 3—4 mg in Form der löslichen Salze in den Magen gebracht wird (V. Lehmann, 1882). Der Gebrauch von Jodkalium begünstigt den Uebergang des Bleis in den Harn (Melsens, 1849; Oettinger; Annuschat, 1879, u. A.)

Die geschilderten Bleiwirkungen haben nur eine toxikologische Bedeutung; für therapeutische Zwecke werden sie nicht verwendet. Die Bleiverbindungen dienen gegenwärtig lediglich als **local wirkende Adstringentien,** über deren Bedeutung oben (S. 308) das Nöthige gesagt ist. Doch muss noch bemerkt werden, dass sie bei Magen- und Darmerkrankungen zu vermeiden oder nur mit der grössten Vorsicht, namentlich nicht längere Zeit hindurch, zu gebrauchen sind, weil in Folge der Resorption die chronische Bleivergiftung entstehen kann.

Vor nicht sehr langer Zeit glaubte man bei innerlicher Darreichung von essigsaurem Blei auch auf entferntere Organe, z. B. auf die Lunge, bei Blutungen derselben blutstillend und bei Entzündungen adstringirend wirken zu können.

1. **Plumbum aceticum**, Bleiacetat, Bleizucker, $Pb(C_2H_3O_2)_2+3H_2O$; in 2,3 Wasser löslich. Gaben 0,05—**0,1!**, täglich bis **0,5!**

2. Plumbum aceticum crudum, rohes Bleiacetat.

3. **Liquor Plumbi subacetici**, Acetum Plumbi, Bleiessig. Bleiacetat 3, Bleiglätte 1, Wasser 10. Klare, durch die Kohlensäure der Luft sich trübende Flüssigkeit.

4. **Aqua Plumbi**, Bleiwasser. Bleiessig 1, destill. Wasser 49. „Es sei etwas trübe."

5. **Unguentum Plumbi**, Bleisalbe. Bleiessig 2, Paraffinsalbe 19.

6. Unguentum Plumbi tannici, Tannin-Bleisalbe. Gerbsäure 1, Bleiessig 2, Schweineschmalz 17.

*7. Plumbum jodatum, Jodblei; in 2000 Wasser löslich. Schwaches Aetzmittel.

Bleiglätte, Mennige und Bleiweiss dienen als Pflasterbestandtheile und sind als solche ganz indifferent.

### 7. Gruppe des Wismuths.

Als **locale Mittel** werden in Wasser unlösliche Wismuthpräparate bei Magen- und Darmerkrankungen, bei Hautkrankheiten und als Antiseptica bei der Wundbehandlung angewendet.

Das basisch salpetersaure Wismuth (Magisterium Bismuthi) ist in Wasser unlöslich und deshalb unter gewöhnlichen Verhältnissen unwirksam. Selbst in den Magen kann das völlig arsenfreie Präparat in grösseren Mengen gebracht werden, ohne Schaden zu verursachen. Doch wird dabei ein kleiner Theil in der sauren Magenflüssigkeit gelöst und wirkt dann adstringirend und antiseptisch.

Da die Lösung, d. h. die Umwandlung in die wirksame Verbindung, durch die Verdünnung der Magensäure beschränkt ist, so kann man dieses Präparat in solchen Fällen mit Vortheil anwenden, in denen es darauf ankommt, einen gleichmässigen gelinden Grad jener Wirkung längere Zeit, wochen- und selbst monatelang, zu unterhalten. Wismuthvergiftungen sind darnach nicht beobachtet worden, weil die Schleimhaut dabei nicht soweit verändert wird, dass eine Resorption eintreten kann. (vergl. S. 313).

Statt des basischen Wismuthnitrats werden in neuester Zeit für die gleichen Zwecke, innerlich namentlich bei Durchfällen und anderen Darmerkrankungen, krystallinische Verbindungen des Wismuths mit Gallussäure und Pyrogallol, das basische Wismuthgallat unter dem Namen Dermatol, besonders bei Hautkrankheiten empfohlen.

**Allgemeine Wismuthwirkungen** lassen sich an Thieren durch Einspritzen von weinsaurem Wismuthoxydnatrium unter die Haut oder in das Blut hervorrufen (vergl. H. Meyer und Steinfeld, 1885). Bei der acuten Vergiftung bilden anfallsweise auftretende klonische und tonische Krämpfe das Hauptsymptom, und der Tod erfolgt während eines solchen Anfalls. An curarisirten Thieren sinkt der Blutdruck in Folge centraler Lähmung der Gefässnerven und gleichzeitiger Abschwächung der Herzthätigkeit, die durch einen lähmungsartigen Zustand der motorischen Herzganglien bedingt wird. Bei chronischem Verlauf der Vergiftung ist der Verdauungskanal in hervorragender Weise betheiligt. Es stellen sich Appetitsverlust, Erbrechen, Durchfälle mit Tenesmen und, ausser an Kaninchen, Stomatitis mit Schwellung und Geschwürsbildung an der Mundschleimhaut ein. Dazu kommen Unsicherheit der Bewegungen und mehr oder weniger starke, nur bei sehr langsamem Verlauf fehlende tetanische Krämpfe, Abmagerung, Albuminurie und schliesslich Tod unter zunehmender Lähmung.

Im Dickdarm, namentlich am Coecum und dem Wurmfortsatz, zeigt die Mucosa in ihrer ganzen Dicke eine von Schwefelwismuth herrührende Schwarzfärbung. Daneben finden sich Geschwürsbildungen. In den Nieren tritt parenchymatöse Nephritis auf.

Bei Menschen hat man nach der Anwendung des basischen Wismuthnitrats als Verbandmittel in Folge der Resorption des Metalloxyds von den Wundflächen ähnliche Erscheinungen auftreten sehen, und zwar: Stomatitis mit Schwellung und Bildung von Pseudomembranen in der Mundhöhle, Schwarzfärbung am Rande des Zahnfleisches, Verdauungsstörungen, Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfälle, Albuminurie mit körnigen Cylindern im Harn. In einem tödtlich verlaufenden Falle fand sich im Dickdarm die gleiche Schwarzfärbung (Kocher, 1882), wie sie an Thieren experimentell hervorgerufen werden kann.

Die Schwarzfärbung und die Geschwürsbildungen entstehen dadurch, dass das in den Blut- und Lymphcapillaren circulirende Metall in diesen durch den an Thieren regelmässig nur im Dickdarm, nicht aber im Magen und Dünndarm vorhandenen Schwefelwasserstoff niedergeschlagen wird. In Folge dessen entstehen an der Schleimhaut neben der Schwarzfärbung Stase des Blutes, nekrotischer Zerfall und Substanzverluste. Alle diese Veränderungen treten bei Fütterung der Thiere mit faulem Fleisch,

in Folge der Zufuhr von Schwefelwasserstoff, in verstärktem Masse auf, bleiben dagegen bei innerlicher Verabreichung der Metallverbindung aus, weil dabei der Schwefelwasserstoff gebunden und an dem Eindringen in die Darmwand verhindert wird (H. Meyer und Steinfeld).

Auch diese Thatsachen beweisen, dass der innerliche Gebrauch von Metallverbindungen ausser durch Aetzung und Adstringirung auch dadurch nützlich sein kann, dass durch sie Schwefelwasserstoff gebunden und sein schädlicher Einfluss auf die Darmwand verhindert wird. Zu diesen Metallverbindungen können die meisten Eisenpräparate, der Calomel und die folgende Wismuthverbindung gerechnet werden.

**Bismuthum subnitricum**, Magisterium Bismuthi, basisches Wismuthnitrat. Weisses, sauer reagirendes, in Wasser unlösliches Pulver. Gaben 0,2—1,0, täglich bis 4,0.

### 8. Gruppe der Thonerde.

Die sämmtlichen löslichen Aluminiumsalze verhalten sich in Bezug auf ihre **locale Wirkung** wie die Salze der schweren Metalle. Sie bilden Thonerdealbuminate, deren Beschaffenheit sie zu kräftigen Adstringentien macht, welche auch innerlich an der Magen- und Darmschleimhaut Verwendung finden dürfen, weil sie nicht, wie die Bleisalze, in Folge von Resorption zu Vergiftungen Veranlassung geben.

Eine **Resorption der Thonerde** vom intacten und auch während der Zufuhr von Aluminiumverbindungen intact bleibenden Magen und Darmkanal scheint überhaupt nicht zu erfolgen, wie namentlich neuerdings auf Veranlassung des Preussischen Kriegsministeriums von Plagge und Lebbin (1893) ausgeführte Untersuchungen über die in gesundheitlicher Hinsicht zulässige Verwendung von Feldflaschen und Kochgeschirren aus Aluminium beim Militär ergeben haben. In den Organen von 10 Kaninchen, welche 10 Tage bis $2^1/_2$ Monate lang täglich 0,1—0,4 g Thonerde in Form des Natrium-Aluminiumtartrats mit dem Futter erhalten hatten und völlig gesund geblieben waren, wurde mit Ausnahme von zwei Fällen keine Spur von Thonerde gefunden (Plagge und Lebbin). Auch nach der subcutanen Injection verbreitet sich dieselbe nur sehr langsam in den Geweben. An einer Katze stellten sich die Vergiftungserscheinungen zwar schon nach einigen Stunden ein und bestanden in Brechbewegun-

gen, convulsivischen Zuckungen in allen Skeletmuskeln, grosser Schwäche, später Darmerscheinungen; der Tod erfolgte aber erst am 7. Tage nach der subcutanen Einspritzung des Doppeltartrats (Siem, 1886).

In der Praxis kommt unter den Aluminiumsalzen als universales **Adstringens** in den verschiedensten Fällen vorzugsweise der Kalialaun zur Anwendung. Derselbe reagirt wegen der schwach basischen Eigenschaften der Thonerde im Gegensatz zu den Doppelverbindungen der schweren Metalle in bedeutendem Grade sauer und verhält sich deshalb an den Applicationsstellen wie die einfachen Metallsalze. Dies gilt in gleicher Weise für alle Aluminiumsalze, also auch für das Sulfat und Acetat, sowie für das unter dem Namen Alumnol als Ersatz des Alauns empfohlene naphtolsulfonsaure Salz. Im Uebermass angewendet wirken der Alaun und die übrigen Thonerdeverbindungen nicht adstringirend, sondern verursachen Entzündung, die sogar mit stärkerer Exsudation verbunden sein kann.

Da die Thonerde eiweissartige und viele andere organische Stoffe zu fällen vermag, so wirken ihre Salze in bedeutendem Masse fäulnisswidrig. Zur Desinfection von Latrinen, Abzugskanälen und dergl. hat man das Chloråluminium empfohlen und unter dem Namen Chloralum in den Handel gebracht. Es ist ein ganz zweckmässiges Präparat, falls der Preis die Anwendung ausreichender Mengen nicht verbietet.

1. **Alumen**, Alaun, $AlK(SO_4)_2 + 12H_2O$; in 10,5 Wasser löslich. Gaben 0,1—0,5, täglich bis 3,0; äusserlich für die verschiedensten Zwecke in Lösungen von 1—5 %.

2. Alumen ustum, gebrannter Alaun; durch Erhitzen erst auf 50°, dann bis auf 160° entwässert. Wirkt durch Wasserentziehung stärker ätzend und desinficirend als die übrigen Thonerdepräparate.

3. Aluminium sulfuricum, Aluminiumsulfat, $Al_2(SO_4)_3 + 18H_2O$; in 1,2 Wasser, nicht in Weingeist löslich.

4. Liquor Aluminii acetici, Aluminiumacetatlösung. Aus Aluminiumsulfat, Essigsäure und Calciumcarbonat dargestellte, filtrirte Flüssigkeit. Kann noch zweckmässiger aus etwa gleichen Theilen Aluminiumsulfat und Bleiacetat bereitet werden.

---

## Der Phosphor.

Der Phosphor ist fast ein reines Stoffwechselgift, während seine Wirkungen auf Nerven und Muskeln sehr in den Hintergrund treten.

Die gewöhnliche Modification, der sogenannte gelbe Phosphor, ist nur nach Massgabe seiner Flüchtigkeit resorbirbar. Seine Dämpfe durchdringen die Gewebe, verbreiten sich im Organismus und wirken direct vergiftend auf die Organelemente, insbesondere auf die Stätten der Stoffwechselvorgänge. Bei der Resorption kommt allerdings auch als Lösungsmittel des Phosphors die Galle in Betracht (Buchheim und Hartmann, 1866), dennoch erfolgt die Aufnahme bei innerlicher Darreichung sehr langsam, und die Vergiftungserscheinungen entwickeln sich nur allmälig, meist erst im Verlaufe von mehreren Tagen nach der Einverleibung.

Die einzige bekannte localisirte directe Wirkung ist eine **Lähmung des Herzens**, die sich leicht an Fröschen zur Anschauung bringen lässt und an Säugethieren nach grösseren Gaben eine langsame aber stetige Herabsetzung des Blutdrucks bewirkt, aber auch oft plötzlich den Tod herbeiführt (Hans Meyer, 1881).

Unabhängig von der lähmenden Wirkung auf das Herz treten im Verlaufe der Vergiftung **in den verschiedensten Organen Ernährungsstörungen** auf, unter denen die Verfettungen der Leber, der Nieren, des Herzmuskels und der übrigen quergestreiften Muskeln die Hauptrolle spielen. Die oft enorme Entwickelung der Fettleber ist dabei eine typische Erscheinung. Das Organ ist fettreicher geworden. Ob das Fett aus anderen Organgebieten einfach eingewandert oder neu gebildet ist oder ob beide Vorgänge dabei im Spiele sind, wie Leo (1885) auf Grund seiner Versuche an Meerschweinchen, Ratten und Fröschen annimmt, kann mit völliger Sicherheit noch nicht entschieden werden. Es handelt sich dabei nicht um eine Folge von Kreislaufsstörungen. Die Verfettung der Organe trat an Kaninchen bei der Phosphorvergiftung ein, ohne dass der Blutdruck erheblich unter die Norm gesunken war und ohne dass die Alkalescenz des Blutes eine Verminderung erfahren hatte (H. Meyer, 1881). An den Schleim- und serösen Häuten finden sich Ekchymosen, und die Magendrüsen weisen eine eigenartige Entzündung (Gastroadenitis) auf. Bei Thieren werden an den Knochen ähnliche Veränderungen

wie durch den Arsenik herbeigeführt. Es tritt namentlich compacte Knochensubstanz an die Stelle der spongiösen (Wegner, 1872).

Tiefgreifend ist der Einfluss des Phosphors auf den **Gesammtstoffwechsel.** Er verursacht in Versuchen an hungernden Hunden eine hochgradige Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch den Harn (Storch, 1865; J. Bauer, 1871 und 1878; Cazeneuve, 1879).

An Thieren in der Fütterung wird das Resultat durch Erbrechen und Verdauungsanomalien gestört, indessen ist jener Einfluss auf den Stoffwechsel auch in diesen Fällen nachweisbar (Storch), und selbst bei stündlichen Harnstoffbestimmungen während eines Tages macht sich der vermehrte Stoffumsatz bemerkbar (F. A. Falck, 1877). An Hühnern stieg die Ausscheidung der Harnsäure und des Gesammtstickstoffs unter dem Einfluss des Phosphors ebenfalls in hohem Masse (Fränkel und Röhmann, 1880).

Die vermehrte Stickstoffausscheidung kann mit einer zuweilen sehr bedeutenden Verminderung der Harnstoffmenge verbunden sein. In diesen Fällen, die an Menschen beobachtet sind, findet sich der Stickstoff in Form verschiedener Producte im Harn, darunter zuweilen Leucin und Tyrosin, hauptsächlich aber peptonartige Substanzen (Schultzen und Riess, 1869). In einem Falle war der Harn sehr reich an Pepton (Robitschek, 1893), in anderen Fällen wurde dieses vermisst (v. Jaksch, 1892; Münzer, 1893). Der Nachweis gründet sich auf die sogenannte Biuretreaction. Doch kommt bei Phosphorvergiftung, wenigstens im Hundeharn, ein peptonartiger Körper vor, der diese Reaction nicht giebt (Harnack, 1893).

Auch die Ammoniakausscheidung im Harn ist vermehrt (Engelien, 1888; Münzer, 1892), und er enthält ausserdem Fleischmilchsäure (Schultzen und Riess, 1869).

Zu Anfang der Phosphorvergiftung ist die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffs vermehrt, was zu Icterus führt, dann wird sie vermindert, und zuletzt tritt in Folge der Resorption des Gallenfarbstoffs aus den Geweben wieder eine gesteigerte Ausscheidung ein (Stadelmann, 1888).

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung, die von einem verstärkten Zerfall von stickstoffhaltigen Körperbestandtheilen abhängig gemacht werden muss, ist mit einer gleichzeitigen Verminderung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung verbunden (Bauer, 1871).

Die Beschaffenheit der erwähnten, im Harn auftretenden Stoffwechselproducte führt zu der Annahme, dass das Wesen der durch den Phosphor bedingten Stoffwechselveränderungen einerseits in einer Steigerung der unter Wasseraufnahme verlaufenden Spaltungen, namentlich wohl der stickstoffhaltigen Gewebsbildner, und andererseits in einer Hemmung der unter Wasserbildung und Wasseraustritt zu Stande kommenden Synthesen besteht. Beim Durchleiten von phosphorhaltigem Blut wird die Hippursäurebildung in der Niere sehr stark gehemmt (Hauser, 1895). Die durch Spaltung entstandenen, unter normalen Verhältnissen bloss intermediären Substanzen werden demnach nicht in ihre Endproducte umgewandelt und gehen in den Harn über.

**Die therapeutische Anwendung des Phosphors** erstreckte sich früher auf alle unheilbaren chronischen Krankheiten. Vor etwa zwei Decennien wurde er zuerst von englischen Aerzten gegen Neuralgien warm empfohlen. Gegenwärtig hat die erwähnte Bildung fester Knochensubstanz an Stelle der spongiösen zu seiner Anwendung bei Osteomalacie geführt (Wegner 1872; Busch, 1881; Literatur bei Sternberg, 1892). Hinsichtlich der Erfolge müssen weitere Erfahrungen abgewartet werden. In noch ausgedehnterem Umfange hat man mit dem Phosphor seit der Empfehlung von Kassowitz (1883) therapeutische Versuche bei der Rachitis angestellt, deren Resultate von verschiedenen Seiten als günstige bezeichnet werden.

Die Gefahren, die mit dem Gebrauch des Phosphors verbunden sind, lassen es mindestens geboten erscheinen, dieses heftige und heimtückische Gift bei therapeutischen Versuchen nur mit der grössten Vorsicht zu gebrauchen.

Die sogenannte **chronische Phosphorvergiftung,** bei der die Nekrose des Unterkiefers die Hauptrolle spielt, hängt nicht von dem Phosphor selbst, sondern von den durch Oxydation seiner Dämpfe an der Luft entstehenden Producten ab.

Phosphorus, Phosphor, $P_4$. Weisse oder gelbliche, cylindrische Stücke. Schmelzpunkt (unter Wasser) 44°. Gaben **0,001!**, täglich **0,005!**

Der rothe amorphe Phosphor ist weder flüchtig noch in irgend einer Flüssigkeit löslich und deshalb ganz ungiftig.

# IV. Verdauungsfermente und Nahrungsstoffe.

Bei der Ernährung von Kranken, die an Störungen der Magen- und Darmfunctionen leiden, geht man darauf aus, entweder sehr leicht verdauliche oder bereits fertig verdaute Nährstoffe zuzuführen oder die Verdauung durch Darreichung der Verdauungsfermente zu befördern.

Die grössere oder geringere Verdaulichkeit der Nahrungsmittel hängt von ihrer Zusammensetzung und ihrer Zubereitung ab. Hinsichtlich der Zusammensetzung kommt es nicht nur auf die Beschaffenheit der einzelnen Bestandtheile, sondern oft auch auf die Art und Weise an, in der diese neben einander gelagert sind. Fett und Eiweiss sind an sich leicht verdaulich, fettes Fleisch dagegen ziemlich schwer, weil die von Fettkörnchen umhüllten Fleischfasern dem Verdauungsferment im Magen weniger zugänglich sind. Das Fleisch älterer Thiere mit festem Bindegewebe wird nicht so leicht verdaut, wie das von jüngeren Individuen. Im ersteren Falle muss bei der Zubereitung anders verfahren werden als im letzteren.

Mit der Kochkunst für therapeutische Zwecke hat es die Diätetik zu thun, die in manchen Ländern als besondere Disciplin gelehrt wird und den Arzt in den Stand setzt, die Auswahl und Zubereitung der Nahrungsmittel für die einzelnen Fälle nach rationellen Grundsätzen zu treffen.

Gegenwärtig hat sich in der Pharmakopöe als arzneiliches Nahrungsmittel nur noch der Leberthran erhalten, wenn man von der isländischen Flechte absieht.

Der Leberthran hat für die Ernährung keine andere Bedeutung als jedes verdauliche Fett. Die in ihm enthaltenen Verunreinigungen, z. B. die zweifelhaften Gallenbestandtheile, sind mindestens gleichgültig. Er ist aber sehr leicht verdaulich (Berthé, 1856; Naumann, 1865), weil in ihm ein Theil der Fette in Form freier Fettsäuren enthalten ist. Wenn diese in den Darm gelangen, so werden sie sogleich, ohne Mitwirkung des Pancreassecrets, in Seifen übergeführt, emulsioniren das übrige Fett und begünstigen die Resorption desselben (Buchheim, 1874). Es wird daher beim Gebrauch des Leberthrans unter sonst gleichen Bedingungen weit mehr Fett resorbirt und für die Ernährung nutzbar gemacht, als bei Anwendung der gewöhnlichen, nur aus Glyceriden bestehenden Fette. Der Leberthran ist daher ein geeignetes Mittel, um Kranken mit schwacher Verdauung in aus-

reichendem Masse Fett für die Ernährung zuzuführen. Der Leberthran lösst sich auch durch ein künstlich hergestelltes Gemenge von freier reiner Oelsäure und geeigneten Mengen von Glyceriden zweckmässig ersetzen (Buchheim).

Unter den Kohlehydraten sind die Zuckerarten, namentlich der Traubenzucker, das Endproduct der Mund- und Darmverdauung. Man könnte daher von vorne herein Rohr- oder Traubenzucker als Nahrungsmittel anwenden, wenn man Grund hat, anzunehmen, dass in Folge krankhafter Zustände die Verdauung der Stärke beeinträchtigt ist. Allein es fragt sich, ob die Ernährung mit reinem Zucker zweckmässig ist. Denn grössere Mengen desselben könnten in ähnlicher Weise einwirken, wie die concentrirteren Salzlösungen (vergl. S. 251) und eine empfindliche Magenschleimhaut schädigen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass der Zucker im Verdauungskanal zuweilen in Gährung und Zersetzung übergeht, wodurch schädliche Producte gebildet werden. Endlich wird bei der Ernährung mit Zucker die Aufnahme und Umsetzung desselben in Bezug auf die zeitlichen Verhältnisse eine andere sein, als bei der Anwendung von Stärke oder stärkemehlhaltigen Nahrungsmitteln. Die Verdauung der letzteren beansprucht eine gewisse Zeit, die gebildeten Zuckermengen werden dabei continuirlich resorbirt und im Organismus umgesetzt. Die Leistungen des letzteren vertheilen sich daher über einen grösseren Zeitraum, während bei der Zufuhr von Zucker die Resorption rasch erfolgt und grosse Mengen desselben gleichzeitig in das Blut gelangen. Wie weit dieser Umstand in gewissen Fällen für die Ernährung nachtheilig ist, lässt sich zwar nicht bestimmen, indessen sind diese Verhältnisse immerhin bei der Ernährung von Kranken mit Kohlehydraten nicht ausser Acht zu lassen. Dazu kommt, dass bei der Zufuhr von Stärke der gebildete Zucker fortdauernd aus dem Verdauungskanal verschwindet und dem entsprechend in dem oben erwähnten Sinne weniger leicht schädlich wird.

Wenn demnach angenommen werden darf, dass die Stärke für die Ernährung mit Kohlehydraten in manchen Fällen zweckmässiger sein kann, als der Zucker, so fragt es sich weiter, ob alle Arten von Stärke für die Ernährung in Krankheiten gleich geeignet sind. Auch darüber lässt sich zur Zeit nichts Positives angeben. Doch liegt es immerhin im Bereich der Möglichkeit, dass die eine Sorte mehr als die andere bevor-

zugt zu werden verdient. Besonders wird es bei speciellen Untersuchungen über diese Frage darauf ankommen, ob eine Stärkesorte glatt verdaut wird, oder ob dabei in Folge der Gegenwart anderer Bestandtheile colloïde, nicht resorbirbare Nebenproducte auftreten, welche in der (S. 190) angegebenen Weise die Resorption des gebildeten Zuckers beeinträchtigen. Bei der Ueberführung der Kartoffelstärke in Zucker scheinen in der That solche colloïde Nebenbestandtheile in ansehnlichen Mengen aufzutreten. Sie sind es, welche die glatte Krystallisation des Kartoffelstärkezuckers verhindern und mehr als besondere giftige Substanzen die mit seiner Hilfe hergestellten Kunstweine schädlich machen (vergl. S. 190).

Früher wurde das unter dem Namen Arrowroot bekannte Stärkemehl verschiedener Aroïdeen und Cannaceen häufiger als gegenwärtig, namentlich bei der Ernährung von Kindern, gebraucht und gerühmt. Vielleicht ist auch in diesem Falle die Praxis der theoretischen Erkenntniss vorausgeeilt und hat in diesem Kohlehydrat in dem obigen Sinne ein vollständiger verdauliches Stärkemehl gefunden, als es unsere gewöhnlichen Nahrungsmittel liefern.

Von anderen Kohlehydraten kommen dann noch solche in Betracht, welche, wie Mannit, Lävulose und Inulin, die Zuckermenge des Harns bei Diabetikern nicht vermehren und zur Ernährung dieser Kranken empfohlen worden sind (Külz, 1874). Doch vermögen grössere Mengen von Milchzucker, Galaktose, Laevulose und Inulin die Zuckerausscheidung zu vermehren oder sie bei zuckerfreiem Harn von Diabetikern herbeizuführen (Worm-Müller, 1885; F. Voit, 1891 und 1892; Minkowski, 1893; Socin, 1894).

Von den fertig verdauten Eiweissstoffen wendet man in neuerer Zeit die Peptone an. Die letzteren werden in der Darmwand wieder in gewöhnliches Eiweiss zurückverwandelt. Unverändert resorbirte Peptone gehen in den Harn über. Sie können daher in Krankheiten nur dann von Nutzen sein, wenn ihre Bildung durch die Verdauung unterdrückt oder eingeschränkt, ihre Resorption und Umwandlung dagegen ungestört geblieben ist. In welchen Fällen diese Forderung zutrifft, wird schwer zu entscheiden sein.

Man führt dem Magen auch Pepsin zu, um die Verdauung der gewöhnlichen eiweisshaltigen Nahrungsmittel zu befördern, wenn man Grund zu der Annahme hat, dass der Magensaft in

zu geringer Menge oder in wenig wirksamer Beschaffenheit abgesondert wird. Auch über dieses Mittel hat sich ein sicheres Urtheil noch nicht gebildet. Unzweckmässig ist der von der Pharmakopöe vorgeschriebene Pepsinwein, weil sich unter seinen Bestandtheilen Glycerin findet, welches zwar das Pepsin haltbar macht, aber auf den Magen keineswegs einen günstigen Einfluss ausübt. Uebrigens liegt eine begründete Veranlassung nicht vor, das Pepsin mit Wein anzuwenden. Man giebt beide Mittel ebensogut neben einander.

Statt des Pepsins wird seit einigen Jahren ein aus den melonenartigen Früchten von Carica Papaya in verschiedener Weise dargestelltes, unter dem Namen Papaïn oder Papayotin in den Handel gebrachtes Präparat empfohlen, welches Eiweiss sowohl in neutraler, als auch in sehr schwach saurer und alkalischer Flüssigkeit verdaut, jedoch eine sehr ungleiche Wirksamkeit hat. Man benutzt es auch zum Auflösen von croupösen und diphtheritischen Auflagerungen im Rachen, indem man diese während mehrerer Minuten mit einer Lösung von wirksamem Papaïn bepinselt.

Die eingedickte Ochsengalle, von der man sich als Beförderungsmittel der Fettverdauung grosse Erfolge versprach, hat diese Erwartungen nicht erfüllt und ist deshalb in die letzten Ausgaben der deutschen Pharmakopöe nicht wieder aufgenommen worden.

Zum Schluss verdienen als leicht verdauliche Nahrungsmittelformen das Nestle'sche Kindermehl und die Liebig'sche Kindersuppe genannt zu werden. Ersteres besteht aus Zucker, Milch und aus Weizenmehl, dessen Stärke durch überhitzten Wasserdampf in Dextrin übergeführt ist; letztere wird aus Weizenmehl, Milch, Gerstenmalz und etwas Kaliumcarbonat bereitet.

1. **Pepsinum**, Pepsin. Die Darstellung ist in der Pharmakopöe nicht angegeben. Eine Lösung von 0,1 Pepsin in 100 Wasser und 10 Tropfen Salzsäure muss 10,0 gekochtes und zerkleinertes Eiereiweiss in einer Stunde bei 45° verdauen.

2. Vinum Pepsini, Pepsinwein. Pepsin 24, Salzsäure 3, Glycerin 20, Wasser 20, Syrup 92, Pomeranzentinctur 2, Xereswein 839.

3. **Oleum Jecoris Aselli**, Leberthran; aus den frischen Lebern von Gadus Morrhua. Blassgelbes Oel.

# V. Mechanisch wirkende Mittel.

## I. Mechanische Mittel verschiedener Art, Verbandstoffe.

Sie dienen theils zur Bereitung verschiedener Arzneiformen, z. B. Pillen und Streupulver, theils zur Herstellung von chirurgischen Verbänden, theils für besondere Zwecke.

1. **Lycopodium**, Bärlappsamen; die Sporen des Lycopodium clavatum. Als Streupulver für Pillen; früher auch innerlich angewendet.

2. **Bolus alba**, weisser Thon. Weisse zerreibliche Masse. Zu Zahn- und Streupulvern; als zweckmässiges Constituens für Pillen und Pasten, wenn die wirksame Substanz, z. B. salpetersaures Silber, leicht zersetzlich ist.

3. **Talcum**, Talk; Magnesiumsilicat. Zu Streupulvern (vergl. Pulvis salicylicus cum Talco, S. 161), zum Bestreuen von Pillen, für Pasten und Zahnpulver; mit Carmin als Schminke.

4. Argentum foliatum, Blattsilber. Zum Ueberziehen von übelriechenden Pillen.

5. **Calcium sulfuricum ustum**, Gypsum ustum, gebrannter Gyps; muss mit der Hälfte seines Gewichts Wasser gemischt innerhalb 5 Minuten erhärten.

6. Gutta Percha, Guttapercha. Dunkelbraune, in heissem Wasser erweichende, beim Erkalten wieder erhärtende Masse.

7. Percha lamellata, Guttaperchapapier; es sei durchscheinend, sehr elastisch, nicht klebend.

## II. Pflaster und Pflasterbestandtheile.

Die Pflastermassen bestehen aus klebenden Gemengen von Harzen, Fetten und Bleiseifen (Bleipflaster) und werden bei der Anwendung auf Zeug oder Papier gestrichen. Man unterscheidet nach dem Zweck 1. Kleb- oder Heftpflaster, 2. Deckpflaster und 3. Arzneipflaster.

Die Heftpflaster, welche in der Chirurgie zur Vereinigung von Wundrändern und zur Befestigung von Verbänden dienen, müssen so hergestellt werden, dass sie gut kleben, sich dennoch leicht wieder entfernen lassen und an der Haut keine starke Reizung hervorbringen. Sie werden gegenwärtig in der Industrie in so vorzüglicher Qualität hergestellt und fertig auf Leinwand gestrichen in den Handel gebracht, dass die nach den Vorschriften der Pharmakopöeen bereiteten meist dagegen nicht aufkommen können.

Die Deckpflaster sind in vielen Fällen einfache Schutz- und Deckmittel der Haut und müssen ganz indifferent sein. Für

diesen Zweck eignet sich das Bleipflaster, mit dem das Bleiweisspflaster in Bezug auf das Fehlen der reizenden Wirkung übereinstimmt. In manchen Fällen ist ein gewisser Grad einer nutritiven Reizung erwünscht, um den Zerfall oder die Schmelzung kranker Gewebstheile zu begünstigen. Man wählt dann die aus Harzen oder aus einem Gemenge der letzteren und Bleiseife bestehenden Pflaster, welche als reizend wirkenden Bestandtheil Terpentinöl oder andere meist flüchtige Substanzen, z. B. Campher, enthalten. Man nennt sie im populären Sinne Zugpflaster. Zu den Deckpflastern kann auch das Collodium gerechnet werden.

Von den Arzneipflastern finden gegenwärtig fast nur noch solche Anwendung, welche Canthariden und andere scharfe Stoffe enthalten. Es handelt sich dabei um eine besondere Applicationsweise der betreffenden, Entzündung mit Blasenbildung oder Eiterung erzeugenden Substanzen. Die Pflastermasse fixirt die letzteren an der Haut und vermittelt zugleich ihren Uebergang auf die Cutis, indem sie als Lösungsmittel der Hautschmiere und des wirksamen Bestandtheils, z. B. des Cantharidins, dient. Diese Pflaster sind bei den betreffenden Gruppen aufgeführt.

In der deutschen Pharmakopöe finden sich gegenwärtig, mit Ausnahme des Quecksilberpflasters, von dem man nicht bloss eine mechanische Wirkung erwartet, keine Pflaster mehr, die andere als local wirkende Arzneistoffe enthalten.

Die Belladonna-, Opium-, Schierlings- und andere derartige Pflaster sind mit Recht ausser Gebrauch gekommen. Zwar findet ein Uebergang von Alkaloïden in das Blut auch bei dieser Applicationsweise statt, indess liegt kein Grund vor, diese Art der Application, welche die grössten Unsicherheiten für die Resorption jener Stoffe bietet, zur Erzeugung allgemeiner Wirkungen zu verwenden. An der Haut selbst bringen nur wenige Alkaloïde (Cocaïn, Veratrin, Aconitin) überhaupt Wirkungen hervor.

Auch solche Pflaster sind mit Recht fortgelassen worden, welche sich von den einfachen Deck- und Heftpflastern bloss durch einen Gehalt an aromatisch oder übelriechenden (Asant) und färbenden Bestandtheilen unterscheiden; denn solche Nebenbestandtheile sind für die Aufgaben, welche die Pflaster zu erfüllen haben, völlig gleichgültig.

### a) Pflasterbestandtheile.

1. Resina Dammar, Dammarharz; von verschiedenen indischen Bäumen, besonders Dammara- und Hopeaarten. 2. Colophonium, Geigenharz; vom Terpentin befreites Harz von Pinus australis und P. Taeda. 3. Ammoniacum, Ammoniakgummi; von Dorema Ammoniacum. 4. Galbanum, Mutterharz; Gummiharz nordpersischer Ferulaarten. 5. Cera

flava, gelbes Bienenwachs. 6. Cera alba, gebleichtes Bienenwachs. 7. Lithargyrum, Bleiglätte, Bleioxyd, PbO. 8. Minium, Mennige, $Pb_3O_4$. 9. Cerussa, Bleiweiss, Bleicarbonat.

## b) Pflaster.

1. **Emplastrum Lithargyri**, E. plumbi, E. Diachylon simplex, Bleipflaster. Durch Zusammenkochen gleicher Theile Olivenöl, Schweineschmalz und Bleiglätte dargestellt. Besteht aus den Bleiseifen verschiedener Fettsäuren, namentlich der Oelsäure.

2. Emplastrum Cerussae, Bleiweisspflaster. Bleipflaster 12, Olivenöl 2, Bleiweiss 7.

3. **Emplastrum Lithargyri compositum**, Gummipflaster. Bleipflaster 24, gelbes Wachs 3, Ammoniakgummi 2, Galbanum 2, Terpentin 2.

4. Emplastrum fuscum camphoratum, Mutterpflaster. Mennige 30, Olivenöl 60, gekocht und dann Wachs 15, Campher 1 zugesetzt.

5. Emplastrum saponatum, Seifenpflaster. Bleipflaster 70, gelbes Wachs 10, medicin. Seife 5, Campher 1.

6. Emplastrum Hydrargyri. Quecksilber 2, Terpentin 1, Bleipflaster 6, gelbes Wachs 1.

7. **Emplastrum adhaesivum**, Heftpflaster. Bleipflaster 100, gelbes Wachs 10, Dammarharz 10, Geigenharz 10, Terpentin 1.

8. Collodium. Collodiumwolle 2, Aether 42, Weingeist 6.

9. **Collodium elasticum.** Collodium 94, Ricinusöl 1, Terpentin 5.

Eine besondere, ganz zweckmässige Art von Pflastern bilden die neuerdings in den Handel gebrachten sog. Pflastermulle oder Mullpflaster, die aus einer mit Hilfe von Gutta-Percha hergestellten, gut klebenden, auf Mull gestrichenen und mit Mull bedeckten Pflastermasse bestehen.

# Register.